KARL SCHMIDT

Das Involutionsalter des Mannes

1982

Aus der Frauenklinik, Abteilung für
Experimentelle Endokrinologie
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Das Involutionsalter des Mannes

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Fachbereiche
5 Vorklinische und Theoretische Medizin und
6 Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Karl Schmidt
aus Köln

1982

Gedruckt mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan : Prof.Dr.med.H.J. Küchle

1.Berichterstatter: Prof.Dr.med.P.Weiser

2.Berichterstatter: Prof.Dr.F.K. Beller

3.Berichterstatter: Prof.Dr.H.P.G. Schneider

4.Berichterstatter: Prof.Dr.E. Nieschlag

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.1982

Aus der Frauenklinik, Abteilung für Experimentelle Endokrinologie
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Referent : Prof.Dr.P. Weiser
Korreferenten: Prof.Dr.F.K. Beller
Prof.Dr.H.P.G. Schneider
Prof.Dr.E. Nieschlag

Das Involutionsalter des Mannes

Schmidt, Karl

Ist es berechtigt, in Anlehnung an den gynaekologischen Sprachgebrauch von einem " Climacterium virile " zu sprechen ?
In der vorliegenden Arbeit wird unter besonderer Berücksichtigung des Involutionsalters die Ausscheidungskurve im männlichen Sexual-Hormon-Haushalt mit dem Entwicklungsbild im Leben der Frau verglichen. Um ein für den Mann charakteristisches Verlaufsmuster, zugleich aber vergleichbare Meßgrößen zu erhalten, werden wegen der anatomischen und physiologischen Gleichartigkeit des Hypothalamus und der Hypophyse bei Mann und Frau die Konzentration der Gonadotropine im Blutserum und ihre Ausscheidung im Urin an Hand von 183 Einzelwerten untersucht. Dabei werden den FSH- und LH-Bestimmungen Kurven der peripheren männlichen Sexual-Hormone als 2.Stellgröße synoptisch an die Seite gestellt. Zwar zeigt sich in der graphischen Darstellung auch beim Mann die allmähliche Ablösung der testikulären durch die hypophysären Hormone. Der Vergleich mit den weiblichen Ausscheidungsraten ergibt jedoch eine deutliche Diskrepanz. In der statistischen Zusammenfassung ist die Hormonkurve der männlichen Probanden im Involutionsalter zeitlich versetzt, erheblich flacher und übersteigt kaum die oberen Grenzwerte der Reifezeit, die FSH-Kurve weist sogar einen fast linearen Verlauf auf. Der Übergang von der Reifezeit zum Alter vollzieht sich beim Mann fließend, stufenlos und praktisch ohne Leistungsknick. Die Bezeichnung " Climacterium virile ", die einen neuen Lebensabschnitt erwarten ließe, ist deshalb für den Involutionsvorgang kein synonymer Begriff.

Das Involutionsalter des Mannes stellt sich vielmehr dar als ein allmählich fortschreitender physiologischer Altersabbau, der keinerlei markante Züge erkennen läßt. Ein " Climacterium virile " gibt es nicht.

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.1982

Untersuchungen über das " Climacterium
virile " mittels biologischer und radio-
immunologischer Bestimmungen der Gonadotropine
bzw. ihrer Fraktionen im Blut-Serum und im
24-Stunden-Urin, Einordnung dieser Werte in
die Alterskurve der peripheren sexual-
spezifischen Hormon-Produktion und Vergleich
mit der Gonadotropin-Ausscheidung im weiblichen
Klimakterium.

Inhaltsübersicht

Abkürzungen

FSH = Follikelstimulierendes Hormon.
HMG = human menopausal gonadotropin.
HVL = Hypophysen - Vorderlappen.
HT = Hypothalamus.
JCSH = Interstitielle Zellen stimulierendes Hormon.
LH = Luteinisierendes Hormon.
ng = Milliardstel Gramm.
RIA = Radio - Immuno - Assay.
TGA = Totale gonadotrope Aktivität.

A. Thematik

1. Vorwort

Die Entdeckung der Hormone, die Versuche zur Erforschung ihrer Struktur und die Einblicknahme in ihren Wirkungsmechanismus verdanken wir der Wissenschaftsarbeit vornehmlich der letzten drei bis vier Jahrzehnte. Der Nachweis ihrer Einwirkung auf die Stoffwechselvorgänge im menschlichen Organismus unterstrich ihre Bedeutung als Steuerungssubstanzen.

Die Forschung wurde in besonderem Maße auf dem Gebiete der Gynaekologie vorangetrieben. Seit dem Beginn des " Hormonzeitalters " sind unzählige wissenschaftliche Arbeiten erschienen, die sich mit dem Hormonstoffwechsel im menschlichen, vor allem im weiblichen Organismus beschäftigen. Hier waren es in erster Linie die Sexualhormone, deren Erforschung wegen ihres weiten Wirkungsspektrums, besonders als Informationsüberträger, und ihrer für die verschiedenen Lebensphasen spezifischen Schwankungen neue wertvolle Einblicke in die vitalen Zusammenhänge vermittelten. Mit großer Eindringlichkeit wird dabei immer wieder deutlich, wie sehr die endokrine Drüsenfunktion als Steuerungsmechanismus gerade den Lebensweg der Frau bestimmt.

Die Bedeutung der Sexualhormone liegt in erster Linie in der Erhaltung der Art. Unberücksichtigt bleiben bei dieser Feststellung die zwar von den Hormonen mitbestimmten, aber mehr im psychischen Bereich angesiedelten kommunikativen Aspekte der Sexualität.

Eine Limitierung der Zeugungsfähigkeit erscheint aus zwei Gründen erforderlich:
Es sollte eine Befruchtung nicht mehr eintreten, wenn

1. angesichts der artspezifischen Lebenserwartung eine Betreuung bis zum " Flügge - Werden " nicht mehr gewährleistet ist und

2. die Summation lebenslang einwirkender Reize die Schwellenwerte daraus resultierender Mutationen zu überschreiten droht.

Dies wird mit der Begrenzung der endokrinen Sexualfunktion, das heißt mit dem Eintreten des Klimakteriums erreicht.Die genaue Klärung des offensichtlich konstanten Verlaufsmusters dieser hormonell gesteuerten generativen Umwandlungsvorgänge wurde eine der vornehmsten Aufgaben der immer stärker einsetzenden Hormonforschung.

Bei der Bestimmung der Gonadotropine im Urin und im Serum der Frau konnte neben kleineren zyklusbedingten Schwankungen eine für die verschiedenen Lebensphasen typische Ausscheidungskurve ermittelt werden. Es ließ sich ablesen, daß diese Stoffe ein umgekehrt proportionales Bild der peripheren Sexualhormonproduktion aufzeichnen und damit genaue Rückschlüsse auf den Sexualhormonhaushalt und insbesondere das Involutionsgeschehen ermöglichen. Es handelt sich um einen Feed-back-Mechanismus, einen Zustand gegenseitiger Abhängigkeit zwischen peripheren und hypophysären Sexualhormonen. Nun kommt es im Klimakterium der Frau zunehmend zu einem Aktivitätsverlust der peripheren Organe, während andere endokrine Drüsen, auch die Hypophyse und das Zwischenhirn nicht in gleicher Weise vom

Alterungsvorgang betroffen werden. Die Tatsache, daß infolge der daraus resultierenden Enthemmung der gonadotropen Hypophysenfunktion, der ja mit dem Ausfall der Peripherie der Gegenregulator genommen ist, der Gonadotropinspiegel im Blut und die Ausscheidung im Urin steil ansteigen , beschleunigte die Klärung der hormonalen Vorgänge im Involutionsalter der Frau und bot gleichzeitig eine Möglichkeit des Nachweises der erlöschenden Ovarialfunktion.

2. Problemstellung und Zielsetzung

Das Leben der Frau läßt sich aus biologischer Sicht in fünf Phasen einteilen, in Kindheit, Pubertät, Geschlechtsreife, Klimakterium und Senium. Die drei ersten Abschnitte verlaufen beim Manne parallel. Es war daher naheliegend, zur Klärung der Frage nach dem Verlaufsmuster im männlichen Hormonhaushalt Gonadotropinbestimmungen an männlichen Probanden durchzuführen.
Eine repraesentative Aussage konnte nur durch eine genaue statistische Ermittlung und Aufzeichnung der Ausscheidungskurve erreicht werden und sicherstellen, ob auch beim Mann im höheren Lebensalter mit einem Nachlassen der Produktion peripherer geschlechtsspezifischer Hormone der Gonadotropin-Blutspiegel ein der weiblichen Ausscheidungskurve vergleichbares Bild aufweist oder in welchen Punkten beide differieren.

In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb Untersuchungen an männlichen Testpersonen durchgeführt

mit dem Ziel, im Vergleich mit bekannten und selbst erarbeiteten Ergebnissen über den weiblichen Hormonhaushalt parallele Reaktionen aufzuzeigen oder auch Unterschiede deutlich zu machen.
Die generative Funktion bzw. ihr Erlöschen, also das Involutionsgeschehen, stand dabei im Vordergrund.

Für die parametrische Beurteilung der weiblichen und männlichen Meßgrößen bot sich die Untersuchung der Gonadotropine an. Sie lassen, anders als die unterschiedlich wirksamen peripheren Sexualhormone, durch die gleichartige Anlage und Funktion des Hypothalamus und der Hypophyse und durch das von diesen gesteuerte Reglersystem des gesamthormonellen Funktionskreises ähnliche Ergebnisse erwarten und ermöglichen in der graphischen Darstellung synoptisch sogar einen unmittelbaren Vergleich. Es war aufzuzeigen, ob das Kurvenbild beim Mann dem der Frau mit seinem excessiven Anstieg der hypophysären Hormonproduktion entsprach oder ob deutliche Unterschiede nachweisbar wurden.

Trotz der sicher begründeten Meinung, man könne sich doch angesichts der heute zur Verfügung stehenden immunologischen Bestimmungsmethoden, die auch kleinste Mengen mit großer Genauigkeit festhalten, mit den Serumwerten begnügen, steht die Tatsache unregelmäßiger oder auch rhythmischer Schwankungen der Hormonkonzentrationen im Blut zur Diskussion. Im Allgemeinen wechseln funktionell-spezifische Phasen der Aktivität mit Phasen der Ruhe, wobei der Sekretionsmechanismus der exkretorischen und der endokrinen Drüsen nach einem zirkadianen Zeitmuster geregelt wird (v. Mayersbach). Die tageszeitlichen Unterschiede der physikalischen Meßgrößen wie Blutdruck, Pulsfrequenz und Körper-

temperatur sind fest im medizinischen Denken verankert, und auch die phasendifferenten Verlaufsmuster und der Amplitudenwechsel der Hormone, Enzyme, der Leberglykogenwerte oder des Blutzuckerspiegels sind wissenschaftlich untermauert.

Wenn auch für Testosteron und besonders für die Gonadotropinfraktionen LH und FSH eine kleinere Amplitude als z.B. für Cortisol nachweisbar ist (73), das heißt also eine relativ nur geringe Fluktuation besteht, so ergibt sich aufgrund der tageszeitlichen Periodizität doch ein stets wechselnder Serumspiegel (19).

Ebenso kann angesichts der bekannten Rückkoppelung zwischen hypophysären und peripheren Sexualhormonen ein Serumwert immer nur als eine"Momentaufnahme"gewertet werden, wogegen das Ergebnis der Harnuntersuchungen trotz vieler möglicher Fehlerquellen, zum Beispiel beim Sammeln des Urins oder auch durch eine unterschiedliche Nierenfunktion, wenigstens ein Durchschnittsresultat aus der 24-Stunden-Ausscheidung darstellt und also eine höhere Aussagekraft erwarten läßt, da ständig ein Teil der im Blut kreisenden Hormone parallel zum jeweiligen Blutspiegel durch die Nieren ausgeschieden wird.

Auf die zirkadianen Schwankungen und die daraus resultierenden unterschiedlichen Schwellenwerte der Testosteron-Konzentration mit einem frühen Höchst- und einem abendlichen Tiefstwert haben bereits 1970 Nieschlag et al (78) hingewiesen und für jeden einzelnen Probanden mehrere über 24-Stunden verteilte Untersuchungen gefordert. Auch in anderen Ar-

beiten, z.B. von Harman et al.(41) wurde dieses Problem eingehend erörtert. Untersuchungen von De Lacerda et al. und Mansfield et al.(57,72) geben die durchschnittliche Differenz der Testosteron - Eckwerte mit 150 - 200 ng/dl an. Nieschlag (78) berichtet, daß die Mittelwerte der um 4^{00}, 12^{00} und 20^{00} Uhr entnommenen Proben die beste Übereinstimmung mit dem statistischen Mittel von 6 gleichmäßig über den Tag verteilten Untersuchungen ergeben haben.
Zwar wiesen bei 9 Probanden zwischen 20 und 43 Jahren die tageszeitlich korrespondierenden Testwerte bei sequentieller Darstellung keinen parallelen Kurvenverlauf auf, die prozentuale Differenz der Mittelwerte war jedoch gering. Es mußte demnach davon ausgegangen werden, daß durch Anstrebung individueller Mittelwerte bereits bei jeder Einzeluntersuchung, und zwar durch gepoolte Seren aus dreimaliger Blutabnahme bei jeweils gleicher Plasmamenge eine Abschwächung der tageszeitlich bedingten Schwankungen des Serumspiegels zu erreichen war und sich bessere Vergleichszahlen ergaben.
Eine Übereinstimmung der Serum- und der Urin-Kurven mußte die Richtigkeit der erarbeiteten Ergebnisse untermauern. Es bot sich also an, die bisher schon aus den Urinkonzentrationen gewonnenen Erkenntnisse bei der Untersuchung der Blutserumwerte zum Vergleich heranzuziehen.

Der beschrittene Weg war also zweigleisig :
Es wurden die gonadotropen Substanzen auf radioimmunologischem Wege aus dem Blutserum männlicher Testpersonen bestimmt und neben früheren eigenen Untersuchungsergebnissen, die mittels biologischem Testverfahren aus dem

Urin gewonnen worden waren, dargestellt.
Von einer Kontrollgruppe wurde neben den Gonadotropinfraktionen zusätzlich auch das Plasma-Testosteron als eine zweite Stellgröße aus dem Regelkreis HT/HVL und Testes bestimmt.
Die Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet, in einer Synopse mit den alio loco beschriebenen Ausscheidungsmustern peripherer männlicher Sexualhormone verglichen und zu den aus der Literatur bekannten und zu selbst bestimmten entsprechenden weiblichen Werten in Relation gesetzt.

B. Erforschung der Struktur und Wirkungsweise hypophysärer und peripherer Sexual-Hormone.

1. Die Entdeckung der Hormone, insbesondere der Sexualhormone, ihre Wirkung im tierischen und menschlichen Organismus und ihre qualitative Darstellung.

Der Begriff " Hormone " leitet sich ab von dem griechischen Wort ὁρμάω = ich treibe an. So bezeichnet werden körpereigene Stoffe, die ganz spezifische Wirkungen im tierischen und menschlichen Organismus hervorrufen, die die Stoffwechselvorgänge steuern, die Arbeit der einzelnen Organe sinnvoll miteinander verbinden und ihre Wirkungen gegeneinander ausbalancieren. Sie sind von maßgeblicher Bedeutung für die Aufrechterhaltung des Zusammenspiels der vitalen Funktionen, schlechthin das bestimmende, leitende Element des Lebens.

Die Hormone werden von Drüsen produziert und von diesen, soweit es die inkretorischen Drüsen

betrifft, unmittelbar in den Blutkreislauf abgegeben. Die Steuerung ihrer Aktivität erfolgt durch vegetativ nervöse Reize, gleichzeitig sind ihre Produktionsstätten in einem nach festen Regeln ablaufenden gegenseitigen Wirkungsmechanismus untereinander verknüpft. Die Hormone wiederum stimulieren die Erregungslage des vegetativen Nervensystems und nehmen auch so direkten Einfluß auf die Organfunktion.

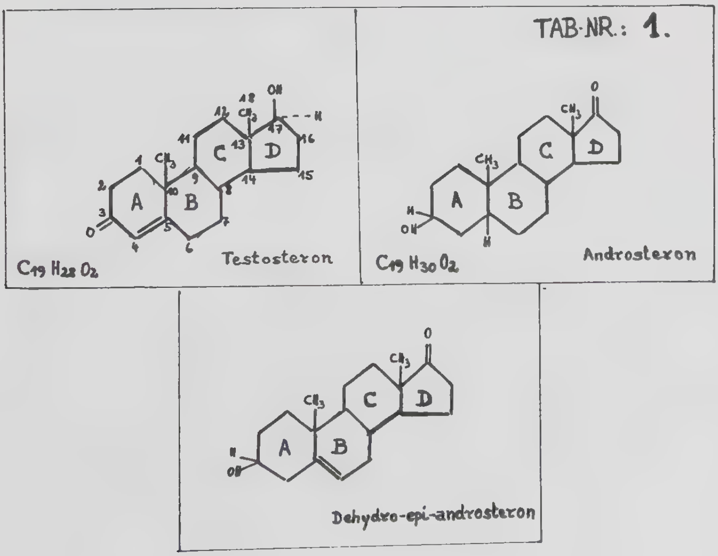
Unter den Steuerungshormonen nehmen die hypophysären " Gonadotropine " einen besonderen Platz ein.
Erstmalig 1930 tauchte dieser Begriff in der Fachliteratur auf, er wurde 1938 in Genf als fester Bestandteil in die medizinische Nomenklatur übernommen. Gemeint waren den Geschlechtsdrüsen, also den Gonaden " zugewandte " , das heißt sie beeinflussende Wirkstoffe, die in der Hirnanhangsdrüse gebildet werden. Die Feststellung ihrer großen Bedeutung für die Umwandlungsvorgänge im Leben des Menschen und die Möglichkeit diagnostischer Aussagen durch ihre Bestimmung hat in der Hormonlehre und für die Erforschung der generativen Vorgänge im menschlichen Organismus völlig neue Aspekte gesetzt.

Die Lehre von den inkretorischen Wirkstoffen, insbesondere den Sexualhormonen, ist also eine noch junge Wissenschaft. Zwar wußte schon Aristoteles vor etwa 2300 Jahren über die Folgen der Kastration zu berichten, und der Zusammenhang zwischen Gonaden und sekundären Geschlechtsmerkmalen wie Bartwuchs, Stimme oder dem Sexualtrieb ist lange bekannt. Experimentelle Versuche mit dem Ziel, den Wirkungsmechanismus genau aufzuklären, stammen

jedoch erst aus der Neuzeit. So bewies Arnold Berthold, ein Göttinger Physiker, 1848 durch seine Versuche an kastrierten Hähnen, daß durch Implantation von Hodengewebe das Wachstum des Kammes erheblich verstärkt (59) wird (ein später von Koch und Moore als " Hahnenkamm-Test " verfeinertes Verfahren zur Standardisierung von Hodenpräparaten) und der Sexualtrieb bei diesen Tieren wieder auflebt. Folgerichtig schloß er daraus auf einen spezifischen Stoff, den er ebenso im menschlichen Organismus vermutete. Einen großen Schritt vorwärts für das Verständnis hormoneller Zusammenhänge bedeutete auch 7 Jahre später ein Bericht von Thomas Addison über ein Krankheitsbild, das auf einer Insuffizienz der Nebennierenrinde beruht und später nach ihm benannt wurde. Diese und viele andere Versuche führten zu der Erkenntnis, daß es zahlreiche hormonell wirksame Stoffe geben müsse, und man versuchte, ihre Wirkung auch beim Menschen festzustellen. So wurde z.B. Hodengewebe implantiert, um im Alter auftretende Ausfallserscheinungen zu coupieren (Eugen Steinach/Wien u.a.). Auch an der chemischen Bestimmung wurde gearbeitet.

Das Problem zur Erfassung eines solchen endokrinen Prinzips liegt in der Notwendigkeit, die Hormone in ihrer Gesamtheit und in ihren Fraktionen qualitativ und quantitativ darzustellen. Bereits 1921 machten Evans und Long (25) Versuche mit Auszügen aus Hirnanhangsdrüsen, und 1926 konnten Aschheim und Zondek zeigen, daß dem Hormon des Hypophysen-Vorderlappens eine regulierende Funktion auf die peripheren Sexualhormone zuzuschreiben sei (129). 1927 entdeckte Aschheim im

während der Menopause ausgeschiedenen Urin eine Follikel-stimulierende Wirkung (9), bald danach wurde sie auch im Blut nachgewiesen (29). Schon 4 Jahre später konnte von Fewold, Hesaw und Leonard (28) die Möglichkeit einer groben Auftrennung der Gonadotropine in FSH und LH beschrieben werden. Zum Vergleich mit der allgemeinen Situation bzw. den Forschungsergebnissen über andere Sexualhormone ist festzuhalten, daß dies das gleiche Jahr war, in dem es Adolf Butenand (17) als erstem gelang, geschlechtsspezifische männliche Hormone zu isolieren und Androsteron bzw. Dehydro-Androsteron als Ausscheidungsform des genuinen Hodenhormons Testosteron im Harn nachzuweisen (Tab. 1).



1934, also nur 3 Jahre später, konnte Ruzicka Androsteron bereits synthetisieren.
1935 gewann David aus 100 kg Stierhoden durch Extraktion 10 mg reines Testosteron.
Von Lucas et al. wurden Bestimmungen des Plasmatestosteronspiegels erstmals aus dem Blut der vena spermatica durchgeführt, und zwar mittels Papierchromatographie, 1961 von Finkelstein et al. nach Armvenenpunktion. Wenig später wurden diese Untersuchungen bereits mittels Radioisotopen beschrieben.
Auch die endgültige Aufschlüsselung der Gonadotropine, die Darstellung des fraktionierten Wirkungsmechanismus von FSH und LH und die Abgrenzung ihrer spezifischen Aktivitäten gegeneinander waren nur noch eine Frage der Zeit. Sie wurden ermöglicht unter anderem auf elektrophoretischem Wege, durch die Ultrazentrifugierung und die Chromatographie.
So gelang es schon 1940 Li, Simpson und Evans (60) und 1942 Greep, v. Dyke et al. (35) im Tierversuch LH, 1949 den Erstgenannten (61) auch FSH gereinigt darzustellen. Zwischen 1958 und 1968 berichteten schließlich Li (62), Roos (96) und Bourrillon et al. (13) über die Isolation dieser Einzelhormone aus menschlichem Urin, die letzteren z.B. auf elektrophoretischem Wege.

Auch durch eine Änderung des ph-Wertes und der Ammonsulfat-Konzentration oder durch Einwirkung bestimmter chemischer Stoffe auf gonadotropinhaltige Extrakte konnten die enzelnen Fraktionen unterschiedlich beeinflußt, die eine unterdrückt bzw. gebunden, die andere hierdurch dargestellt werden. So vermochte z.B. Loraine

1963 (64) die ICSH-Aktivität mittels Form-Aldehyd nahezu vollständig auszuschalten und so FSH praktisch zu isolieren.
Es wurde nach immer neuen Arbeitsweisen gesucht, um die verschiedenen Wirkstoffe möglichst rein darzustellen und in ihrem Wirkungsmechanismus zu differentiieren. Damals schon wurde mit Radioisotopen gearbeitet. Die gebräuchlichsten Labormethoden waren jedoch noch die biologischen, die also Tierversuche erforderlich machten.Erst allmählich setzten sich subtilere Versuchsanordnungen durch, so die immunochemische und schließlich die radioimmunologische Bestimmungsmethode, die durch ihre einfache Handhabung und genauen Ergebnisse einen revolutionierenden Fortschritt bedeuteten.

Im Tierversuch zeigte es sich, daß vor allem FSH die Spermiogenese und die Sekretion von Oestrogen fördert, LH die interstitiellen Zellen (Leydig-Zellen) zur Sekretion von Testosteron stimuliert, die Follikelreifung abschließt und schließlich die Ausschüttung von Progesteron bewirkt. Der Follikelsprung und die Umwandlung des geplatzten Follikels in das corpus luteum sind Folgen des LH-Einflusses. Eine Uterusvergrößerung kann zwar durch jede Gonadotropin-Fraktion zustandekommen. Jedoch sahen Greep, H. B. v. Dyke und B. F. Show (38) eine Gewichtszunahme der ventralen Prostata bei infantilen männlichen Ratten nach Hypophysektomie bzw. Paesi (89) eine Zunahme der Testes unter ähnlichen Versuchsbedingungen als ICSH (LH) - Wirkung. Simpson, Evans (111) und schließlich auch Greep sahen als Reaktion auf FSH-Aktivität eine Gewichtszunahme der Ovarien und der Testes bei infantilen weiblichen bzw. männlichen Ratten, letztere nach Hypophysektomie.

Als LH-Wirkung berichtet Lyons (68) über das Auftreten einer Laktation bei infantilen weiblichen Kaninchen (nach Ovariektomie), derselbe Autor (69) über Versuche an 4 Wochen alten Tauben, bei denen eine geringe Kropfdrüsenveränderung festgestellt wurde.

Auch die gesamtgonadotrope Wirkung konnte in zahlreichen Versuchsanordnungen an infantilen, hypophysektomierten oder kastrierten Tieren, also bei Ausfallserscheinungen gezeigt werden. Wird z.B. der infantilen weiblichen Maus Hypophysen-Vorderlappen-Gewebe implantiert, so kommt es zu einer Entwicklung der Ovarien mit gleichzeitiger Follikelreifung, beim männlichen Tier wird die Testosteronbildung in Gang gesetzt. Nach Exstirpation des Hypophysen-Vorderlappens sistiert die sexuelle Entwicklung und wird nach Verabreichung von Vorderlappen-Extrakten rasch wieder aufgeholt.

Auf dem Gebiet der Humanmedizin konnten diese Nachweise ebenso erbracht werden. LH (bzw. ICSH) stimuliert die Leydig'schen Zellen zur Androgenproduktion und sichert zusammen mit FSH die Spermatogenese bzw. die Reifung der Samenzellen (44).

Ein augenfälliges Bild der unmittelbaren Einwirkung gonadotroper Hormone auf die inkretorische Funktion der Testes und damit auf die Höhe des Plasma-Testosteronspiegels liefert der zu diagnostischen Zwecken entwickelte Leydig-Zell-Funktionstest (81, 19). Nach der Injektion von HCG kommt es bei gesunden Männern zu einem Anstieg der Steroidkonzentration im Plasma infolge Stimulierung der Leydig-Zellen.

Im weiblichen Organismus bewirkt FSH Wachsen und Heranreifen des Follikels, zusammen dann mit LH den Follikelsprung und schließlich die Produktion der Gestagene und Oestrogene.
Auch Ergebnisse aus Tierexperimenten wurden bestätigt. Es lassen sich bei Patienten mit Hypophysen-Unterfunktion ähnliche Ausfallserscheinungen wie in den oben genannten Tierversuchen aufzeigen. Bemerkenswert ist, daß in Fällen eines gehemmten Hypophysen-Wachstums im Embryonal-Stadium die Gonaden unterentwickelt sind und bei Leistenhoden Erwachsener häufig eine besonders kleine Hirnanhangsdrüse gefunden wird. Es kommt zu einer Störung der puberalen Entwicklung. Beim Mann bleiben Penis,Testes und Prostata unterentwickelt. Die sekundären Geschlechtsmerkmale bilden sich nicht regelrecht aus. Man findet keinen männlichen Behaarungstyp, vielmehr reicht die Schambehaarung nur bis zur Symphyse, der Bartwuchs ist spärlich. Die für den Mann charakteristische Entwicklung des Kehlkopfes bleibt aus, die Stimme bleibt hoch. Die histologische Untersuchung zeigt die Tubuli contorti unentwickelt, die Spermatogonien fehlen, eine Spermiogenese kommt nicht zustande. Ebenso kommt die sekretorische Funktion der männlichen akzessorischen Geschlechtsdrüsen nicht in Gang. Entsprechend fehlen Libido und Potenz.

Bei der Frau finden sich parallele Veränderungen, Mammae und Uterus sind klein, die Schambehaarung ist minimal. Ein Zyklus ist nicht nachzuweisen, die Menses sistieren (26).

Die Gonadotropine üben also im Sinne eines Schrittmachers einen unmittelbaren Einfluß auf die Sexualorgane aus und stimulieren deren Funktion. Die Biosynthese der Sexualhormone, wie Oestrogene, Gestagene oder Androgene kommt durch sie zustande.

Sie nehmen einen wesentlichen Anteil an der Regulierung des weiblichen Zyklus (123), führen zu zyklischen Veränderungen am Endometrium, zur Proliferation, zur sekretorischen Umwandlung und menstruellen Abstoßung, bewirken aber auch den Descensus der Hoden und haben Einfluß auf die Reifung des testiculären Gewebes (59).

Es sind Wachstum und Funktion, Beginn und Fortbestand der inneren und äußeren Sekretion der Keimdrüsen und zugleich das Ausmaß ihrer Potenz von der regelrechten Funktion des Hypophysen-Vorderlappens abhängig. Eine einwandfrei arbeitende Hirnanhangsdrüse ist somit Voraussetzung für eine regelrechte generative Funktion, der Hypophysen-Vorderlappen eine Art " Motor der Ovarialfunktion " (Zondek) und der Spermiogenese.

2. Die Struktur der gonadotropen und androgenen Substanzen. Der Regelkreis als Träger der Wechselwirkung zwischen zentraler und peripherer Hormonausschüttung.

Die gonadotropen, also auf die Keimdrüsen ausgerichteten Wirkstoffe sind Proteo-Hormone, genauer hoch molekulare Glykoproteide. Sie werden in der Adeno-Hypophyse (Hypophysen-Vorderlappen) neben anderen inkretorischen Stoffen gebildet. Es handelt sich, vergleichbar dem Insulin, Glucagon oder Parathormon um nicht einheitliche (95), wasserlösliche Polypeptid-Kohlenhydrat-Verbindungen mit hohem Molekulargewicht (32000 bzw. 30.000 für FSH und LH) (44), die durch

Proteasen zerstört werden und gegen hohe Temperaturen sehr empfindlich sind (133) Sie bestehen aus 2 Aminosäure-Ketten, dem α- und β - Anteil, wobei der letztere art- und hormonspezifisch ist. Die Gonadotropine setzen sich aus drei, vornehmlich aber den beiden verschieden wirksamen Substanzen, dem Follikel-stimulierenden (FSH) und dem die interstitiellen Zellen stimulierenden oder luteinisierenden Hormon (ICSH oder LH) zusammen.

Das FSH/LH-Verhältnis im gesunden Hypophysen-Gewebe ist ziemlich konstant und beträgt etwa 2 : 7, und auch peripher besteht eine feste Balance (44).
So bleiben bei der Frau während der Zeit der Geschlechtsreife der Gonadotropinspiegel im Blut und die Ausscheidung im Urin, von gewissen Tagesschwankungen und einem gesetzmäßigen monatlichen Rhythmus abgesehen, wobei ein midzyklischer Anstieg der FSH-undLH-Werte nahezu zeitgleich mit der Ovulation imponiert, unverändert. Lediglich in Ausnahmezuständen wie Schwangerschaft, Geburt und Laktation, bei Entwicklungshemmungen und bestimmten pathologischen Veränderungen treten Störungen auf. Es handelt sich bei den letzteren vornehmlich um Erkrankungen des Hypophysen-Vorderlappens oder auch des Zwischenhirns bzw. des Hypothalamus. Aus der Placenta, dem Chorionepitheliom nach der Schwangerschaft und einigen teratogenen Tumoren des Ovars und des Hodens können gonadotrope Stoffe ausgeschieden werden. Auch einige Stoffwechsel- und Lebererkrankungen können zu einer verminderten oder erhöhten Gonadotropinausscheidung im Urin führen.
Bei ungestörter Funktion ist der Hypophysen-Vorderlappen allein die Produktionsstätte

der gonadotropen Hormone. Seine Direktiven erhält er jedoch aus vorgeschalteten bzw. übergeordneten diencephalen Zentren, von denen aus die Ausschüttung der Hormone gesteuert wird.

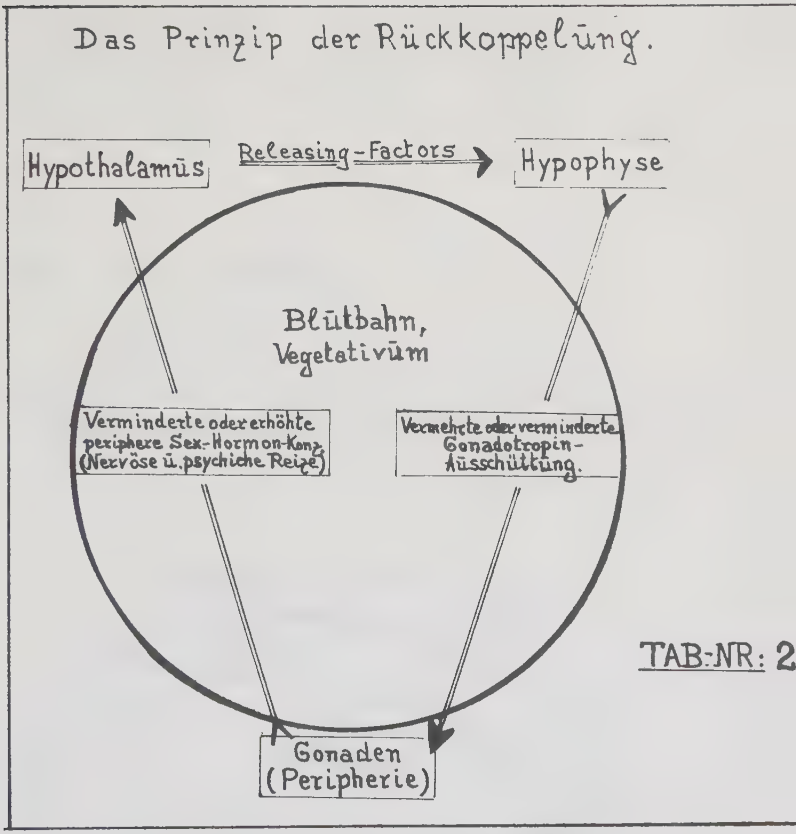
Das Limbische System ist Schaltstelle des endokrinen und vegetativ-nervösen Regulationssystems. Es gibt die empfangenen afferenten Impulse an das im Zwischenhirn gelegene Kerngebiet des Hypothalamus weiter. Als Koordinator der wichtigsten Regulationsvorgänge und vegetativen Körperfunktionen übernimmt dieser die Aufgabe einer Befehlszentrale. Von ihm aus erreichen über neuro-sekretorische Bahnen, z.B. auf dem Wege über den tractus hypothalamo-hypophyseus, eine Art Portalsystem, bzw. das Venensystem der Hirnanhangsdrüse Neuro-Hormone die Adeno-Hypophyse und stimulieren sie (26). Ein Vergleich verschiedener experimenteller Arbeiten (101) zeigt, daß die Lokalisation der diencephalen Kommandostellen für die einzelnen Tierspezies nicht einheitlich ist, also auch die an Vertebraten erarbeiteten Erkenntnisse nicht einfach auf den Menschen übertragen werden können. Beim Menschen wird das Sexualzentrum im tuber cinereum lokalisiert. Von diesem Kerngebiet führen kurze Nervenfasern des tractus hypophysealis zum Hypophysenstiel, wo sie sich mit dem hypophysären Pfortadersystem verbinden. Über diese " neurovasculäre Brücke " also gelangen spezifische Wirkstoffe zur Adenohypophyse.

Diese von den im Hypothalamus liegenden und zum Zwischenhirn gehörenden Zentren in die Portalgefäße abgegebenen Hormone (FSH-,LH-Releasing- oder Inhibiting-faktors) sind wie Okta- bzw. Deca-Peptide von niedrig molecularer Struktur. Sie werden am Hypophysen-Vorderlappen bzw. seinen

Zell-Rezeptoren wirksam. Sie setzen die ortsständigen Hormone frei oder hemmen sie, nehmen auf diese Weise also indirekt auf alle endokrinen Drüsen Einfluß.

Andererseits ist für das Zwischenhirn-Hypophysensystem eine funktionelle Abhängigkeit von den Erfolgsorganen, also den Drüsen innerer Sekretion festzustellen. Wichtigstes und zugleich wirksamstes Androgen unter den peripheren Sexual-Hormonen ist beim Mann das Testosteron, es gehört chemisch wie das Oestrogen zu der Gruppe der Steroide, ist also ein Abkömmling des Cyclopentanoperhydrophenanthrens bzw. des Cholestans und besteht aus einem cyclischen Kohlenstoffgerüst (vgl. Tab. 1).
Hormonale Impulse, so bei Über- oder Unterschreitung eines bestimmten Blutschwellenwertes dieser peripheren Sexualhormone, aber auch nervöse und psychische Reize aus der Peripherie und der Umwelt wirken über die hypothalamischen Rezeptoren auf die Zentrale regulierend zurück und haben, zum Hypophysen-Vorderlappen weitergeleitet, einen stimulierenden Einfluß auf die Produktion der gonadotropen Hormone (vgl. Tab. 2.).

Es handelt sich also bei diesem wechselseitigen funktionellen Zusammenspiel um ein System nach dem Prinzip der Rückkoppelung (Feed-back-Mechanismus), das einen reibungslosen Ablauf gewährleistet.
Diese zentrale Rückwirkung hat einen positiven oder einen negativen, das heißt einen stimulierenden oder einen hemmenden Effekt, sie kann die Produktion und Abgabe von FSH und LH anheben oder abschwächen. Untersuchungen haben gezeigt, daß ein Rückgang in der Produktion eines spezifischen Hormons einer untergeordneten Drüse eine vermehrte Gonadotropin-Ausschüttung zur Folge hat und daß umgekehrt - z.B. nach Verabfolgung von Oestrogenen im weiblichen Klimakterium oder auch von Androgenen an männliche Tiere nach Kastration (36) - die Ausscheidung der gonadotropen Hormone geringer wird, die Verabfolgung von Keimdrüsen-Hormonen also im Sinne eines Feed-back-Mechanismus hemmend auf die Produktion des Hypophysen-Vorderlappens wirkt (16).



Läßt die Wirkung der gegebenen Oestrogene oder Androgene nach, steigt der Gonadotropinspiegel wieder an (Rebound-Effekt). Dem entspricht der Nachweis einer negativen Rückkoppelung von LH zum Plasma-Testosteron, wobei ein abfallender Testosteron-Blutspiegel die Sekretion des LH-Releasing-faktors anregt, LH vermehrt austritt und damit die Testosteron-Bildung im Hoden beschleunigt wird.
Umgekehrt werden durch eine überhöhte Testosteron-Produktion die Freisetzung des LH-Releasingfaktors und mit ihm die LH-Sekretion in der Hypophyse gebremst und-um den Kreis zu schließen-letztlich die Testosteron-Abgabe in den Testes

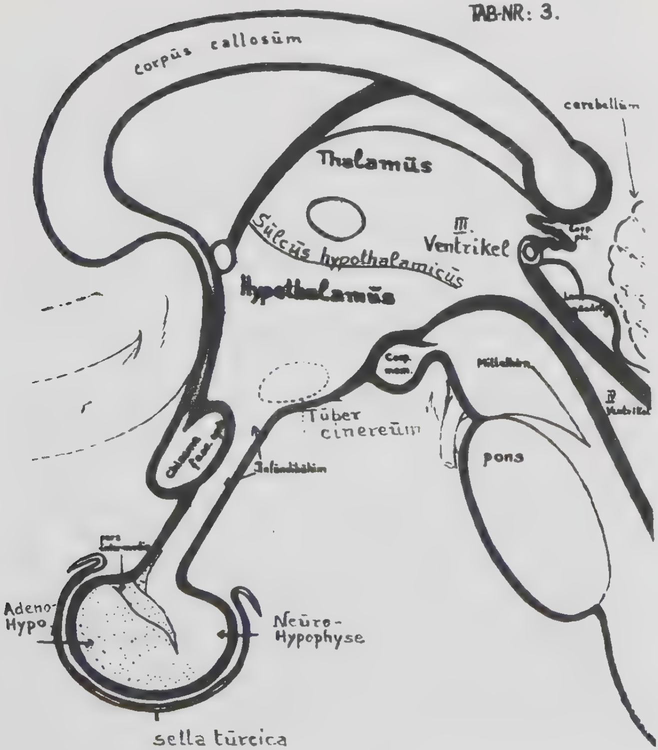
wiederum vermindert. Allerdings muß als Einschränkung gelten, daß diese Reaktionen differierend und nicht mathematisch exakt ablaufen (120).

3. Topographische Einordnung

Die Hirnanhangsdrüse liegt in der Sella turcica und wird vom Diaphragma sellae überdacht (vgl. Tab. 3)(112)

Diencephalon ünd Hypophyse

TAB-NR: 3.



Sie wird unterteilt in die Adeno-und die Neuro-Hypophyse. Die erstere, Ursprungsort der Gonadotropine, besteht aus der pars distalis und der pars tuberalis (dem Vorderlappen) und der pars intermedia (dem Zwischenlappen).
Während sich der Hypophysen-Vorderlappen entwicklungsgeschichtlich vom Mundhöhlenepithel ableitet und einen drüsigen Aufbau zeigt, gehört die Neuro-Hypophyse strukturell zum Hypothalamus. Es handelt sich bei diesem um ein kleines, beim Menschen etwa 5 g schweres Kerngebiet, das dem unteren Anteil des III. Ventrikels benachbart ist. Im basalen Bereich des Hypothalamus, nach dorsal durch die corpora mamillaria, nach ventral durch das chiasma fasciculorum opticorum begrenzt und durchbohrt vom recessus infundibuli, liegt das tuber cinereum, in dem das Sexual-Zentrum lokalisiert ist. Mit ihm bzw. dem Hypothalamus ist die Hypophyse über das Infundibulum, das das Diaphragma sellae durchbohrt, verbunden. Die Blutversorgung der Hirnanhangsdrüse ist gesichert durch einen arteriellen Zufluß aus der arteria carotis interna und ein Venengeflecht um das Infundibulum mit zahlreichen arterio-venösen Anastomosen. Der Sinus cavernosus und der Sinus circularis nehmen das venöse Blut wieder auf.
Die Verbindung zwischen Hypothalamus und Hypophysen-Vorderlappen ist gewährleistet durch die oberen Hypophysen-arterien, die einen primären Kapillarplexus bilden.
In der Adeno-Hypophyse werden die acidophilen (α - und ε - Zellen), die basophilen (β -und δ - Zellen) und die chromophoben Zellen (γ - Zellen) unterschieden – wobei die δ - Zellen als Bildungsstätte des gonadotropen Hormons FSH, die γ - Zellen der LH-Fraktion angesehen werden (42 ,98,110) – wo sie unter hypothalamischem

Einfluß aus Aminosäuren synthetisiert werden (55). Die Lokalisierung läßt sich verbessern nach dem Prinzip der Immun-Histologie, wobei die Verteilung im Gewebe durch spezifische Antikörper, gekoppelt mit fluoreszierenden Farbstoffen (z.B. Fluoreszeinisothiozyanat) oder Markierung mit radioaktiven Substanzen (Jod 131 bzw. Jod 125 oder auch Tritium ^{3}H) sichtbar gemacht werden kann.

4. Aufbau des endokrinen Systems. Der Reifungsprozess.

Bereits in den ersten Monaten der Schwangerschaft beginnt der Aufbau des endokrinen Systems. Ovarien und Testes werden angelegt. Die Bildung von Oestrogenen ist nicht sicher, jedoch sind androgene Hormone bereits früh nachweisbar(19).

Die stimulierende Wirkung der Hypophyse fällt zunächst noch kaum ins Gewicht. Zwar ließ sich bei Autopsien feststellen, daß die fetale Hirnanhangsdrüse spätestens in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft Wirkstoffe in geringer Menge produzieren kann, und sicher besteht auch schon vor der Pubertät eine geringe Sekretion. Die Entwicklung der Gonaden vollzieht sich in den ersten 8 bis 1o Lebensjahren jedoch noch ohne wesentlichen Einfluß dieser gonadotropen Hormone. Entsprechend sind bis zu diesem Alter keine nennenswerten Mengen im Urin oder im Blutserum nachweisbar. Nach Apostolakis und Voigt finden sich im 24-Stunden-Sammelurin

bei Kindern weniger als 2 HMG E/die. Ryan (99) fand zwar schon bei Kleinkindern eine FSH-Sekretion und meßbare LH-Mengen in Hypophysen junger Mädchen, die Konzentration war jedoch noch sehr unterschwellig. Etwa mit dem 1o. Lebensjahr beginnt dann eine rasche Entwicklung. Die Genitalorgane, die sich bis zu diesem Zeitpunkt kaum veränderten, vergrößern sich jetzt rasch. Es kommt in dieser pubertären Phase auch zur Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Schließlich tritt beim Mädchen (als Folge des Anstiegs der Oestrogen-Ausscheidung auf über 1o γ) (56) die Menarche auf (Tab. 4)

Mittelwerte der physiologischen Zeitmaße der weiblichen Pubertät (56) Tab.4 nach D. Knorr et al.

Beginn der Schambehaarung (Pubarche)	1o 1/2 Jahre
Beginn der Mammaentwicklung	1o 1/2 Jahre
Menarche	12 1/2 Jahre
Regelmäßige ovulatorische Zyklen	15 Jahre
Ende des Längenwachstums	16 Jahre

Aus dem Reifungsprozess des Funktionskreises Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Gonaden resultiert eine verstärkte Ovarialfunktion mit zunächst überwiegend anovulatorischen und verlängerten Zyklen, die sich erst allmählich normalisieren und im Mittel 2-3 Jahre nach der Menarche ovulatorisch werden. Die Steuerung

erfolgt über einen komplexen Regler-Mechanismus, wobei das eigentliche Ordnungsprinzip jetzt, wenn auch noch unkoordiniert, vom Hypophysen-Zwischenhirn-System ausgeht, und zwar bereits in wechselseitiger Beeinflussung mit den inzwischen aktivierten Gonaden. Die inkretorische Funktion ist erwacht. Gonadotrope Hormone werden jetzt vermehrt gebildet, sind im Serum nachweisbar und werden im Urin ausgeschieden. Entsprechende Ergebnisse hat Johnsen (46) vorgelegt. Ihnen liegt eine Untersuchung an 75 Jugendlichen zwischen 9 und 16 Jahren zugrunde. Er gibt an, daß im Mittel etwa 2 1/2 Jahre vor der Menarche bzw. dem Stimmbruch erstmals meßbare Mengen gonadotroper Substanzen im Urin nachgewiesen werden können. Bei Mädchen fällt der Beginn zwischen das 10. und 13. Lebensjahr, bei Knaben im Mittel ein Jahr später. Die Menge ist jedoch noch sehr variabel und ohne Gesetzmäßigkeit. Ein fest umrissenes Ausscheidungsmuster, besonders für die Gonadotropin-Fraktionen FSH und LH, ist noch nicht festzustellen. So konnten Keller und Prader (52) an einem größeren Kollektiv von Versuchspersonen im Pubertätsalter noch keine verwertbare bzw. konstante Relation der FSH- und LH-Aktivität nachweisen. Mit zunehmender Konzentration des hypophysären LH im Blutplasma wird bei Knaben jedoch schließlich seine stimulierende Wirkung auf die Testosteronsynthese deutlich. Die testikulären Steroide werden vermehrt gebildet, der Blutspiegel steigt an. Testosteron ist jetzt in höheren Konzentrationen nachweisbar, und zwar etwa ab dem 13. Lebensjahr. Diese pubertäre Phase dauert ungefähr bis zum 18. Lebensjahr und imponiert äußerlich als Wachstumsperiode. Inkretorisch kommt es zu einer festen reaktiven Beziehung zwischen den cerebralen und peripheren Hormonzentren. Es konsolidiert sich ein festes Ordnungsprinzip, das durch den Regelkreis HT/HVL-Testes garantiert wird (19).

5. <u>Die Geschlechtsreife der Frau</u>

In der Folge, das heißt während der Geschlechtsreife, wird bei der Frau das Gesamtbild beherrscht von dem in regelmäßigem Ablauf sich wiederholenden mensuellen Zyklus, dem jetzt geordnete Wechselbeziehungen zwischen dem Hypophysenvorderlappen-Zwischenhirn-System und den Keimdrüsen zugrunde liegen.

Von gewissen Tagesschwankungen abgesehen sind jetzt die gonadotropen Hormone bzw. ihre Fraktionen im Blutserum konstant nachweisbar und werden mit Regelmäßigkeit im Urin ausgeschieden. Die totale Gonadotropin-Aktivität (TGA) im Urin beträgt gemäß Apostolakis und Voigt (7) bei der geschlechtsreifen Frau 4 bis 2o E/die und steigt nur in Zyklusmitte bis auf etwa 4o E an (LH). Gleiche Werte werden auch von anderen Autoren angegeben. Die FSH-und LH-Raten zeigen, wie Schmidt-Elmendorf (107), Faimann und Ryan (27) berichten, im Serum und im Urin fast parallele Ausscheidungsmuster, wobei LH bei dem Anstieg in der Mitte des Zyklus gegenüber FSH eine etwas höhere Spitze aufweist. Die mittleren Ausscheidungswerte im 24-Stunden-Urin werden von P.I. Keller (50) für FSH mit 2 bis 1o, für LH mit 2 bis 8 IE angegeben. Ein synchronisierter Kurvenvergleich von Leif Wide et al. bestätigt diese Ergebnisse.

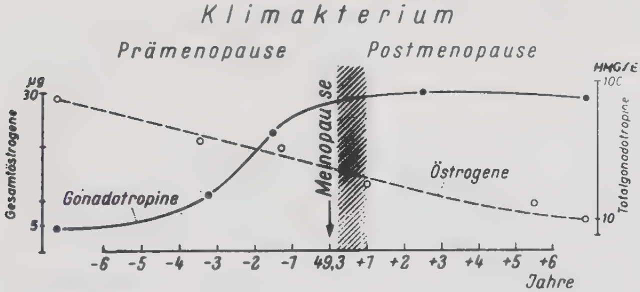
6. Das weibliche Klimakterium

Das Klimakterium nimmt als eine Art Übergangsstadium eine Sonderstellung ein. Es kennzeichnet zusammen mit Pubertät und Schwangerschaft die wichtigsten physiologischen Umstellungsprozesse im Leben der Frau. Der deutlichste äußere Hinweis auf die einsetzenden oder besser bereits ablaufenden Involutionsvorgänge ist die sogenannte Menopause. Es ist die letzte zyklische Blutung, die im statistischen Mittel etwa mit dem 5o. Lebensjahr auftritt. Die Ovulation mit nachfolgender Ausbildung des corpus luteum bleibt aus.

Mit dem Nachlassen der ovariellen Aktivität

wird die Produktion der Oestrogene und Gestagene immer mehr eingeschränkt. Das Versiegen der peripheren Hormonausschüttung führt zu einer Anhebung des Gonadotropin-Blutspiegels. Schließlich wird ein bestimmter Schwellenwert im Blut unterschritten. Die Abbildung 5 zeigt " die Gonadotropin-und Oestrogenausscheidung während des Klimakteriums inbezug zur Menopause " (47). Mit der Aufhebung des hormonellen Gleichgewichtes kommt es zu einer Störung im Feed-back-Mechanismus, die Rückkoppelung vom Dienzephalon und Hypophysen-Vorderlappen zur Peripherie und umgekehrt wird unzureichend.

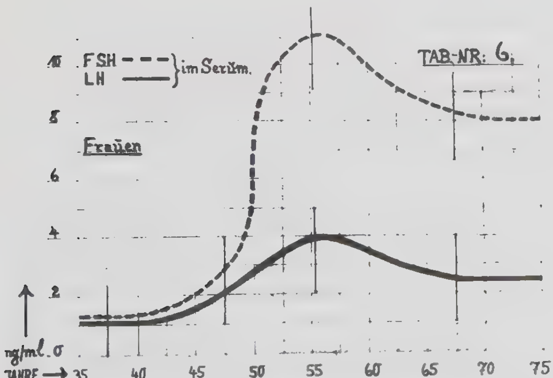
Tab. Nr. 5.



Nach R. Kaiser (47)

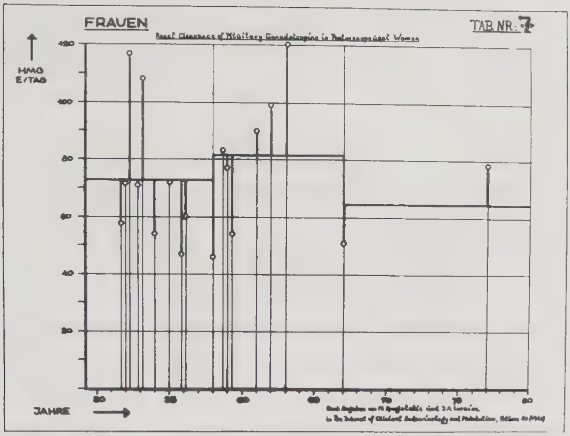
Während in der Reifezeit Produktionsschwankungen der Gonaden bei regelrechter Ansprechbarkeit des Zielgewebes durch eine wechselnde Aktivität des Zwischenhirn-Hypophysen-Systems elastisch ausgeglichen werden, antwortet jetzt der Hypophysen-Vorderlappen auf den erniedrigten peripheren Sexualhormonspiegel unentwegt mit einer vermehrten Ausschüttung gonadotroper Substanzen ins Blut (Rebound-Phänomen). Da die periphere Resonanz immer geringer wird, bleibt die Serumkonzentration

der hypophysären Hormone hoch. Bei den von Wide et al. (126) anhand umfangreicher Untersuchungen an Frauen zwischen 17 und 75 Jahren aufgezeichneten Kurven über das altersbedingte Verhalten von FSH und LH im Serum (Tab. 6) liegen die Mittelwerte im Involutionsalter 5 bis 1o mal höher als während der Reifezeit. Die beiden Hormonfraktionen zeigen dabei bei fast parallelem Verlauf einen deutlich stärkeren Anstieg für FSH. Die maximalen Werte, gemessen in ng/ml, stehen für FSH-LH in einem Verhältnis von 3:1, sie kulminieren zwischen dem 55. und 6o. Lebensjahr und entsprechen damit den Meßergebnissen aus dem 24-Stunden-Urin, in dem nun auch in größeren Konzentrationen gonadotrope Substanzen nachweisbar sind. Bei einem Mittel von etwa 76 E/die werden von Apostolakis und Loraine (8) die Grenzwerte mit 35 und 158 HMG E/die im Urin angegeben.



Aus Wide et al. (126, S 42 u. 46): Altersbedingte FSH- u. LH-Konzentrationen im Blutserum der Frau.

Entsprechend fand Keller im 24-Stunden-Urin gepoolte Mittelwerte um 75 E/die für FSH, um 32 E/die für LH (50).



An anderer Stelle werden noch höhere Werte angegeben. Die in Tab. 7 nach von Apostolakis und Loraine angegebenen Werten aufgezeichnete Kurve ist bei erkennbarer Streubreite eine statistische Darstellung der Mittelwerte der in Altersgruppen aufgeteilten Versuchspersonen im Involutionsalter. Sie zeigt ein bereits in der Praemenopause erreichtes hohes Plateau, das vom 58. bis zum 67. Lebensjahr kulminiert und dann leicht unter den Ausgangswert abfällt. Vergleichbar ist dieses Überschuß-Syndrom den Ergebnissen zahlreicher Versuche an kastrierten Tieren, bei denen es als Reaktion auf den Ausfall der generativen Funktion und dem damit verbundenen Abfall des Sexual-Hormon-Blutspiegels ebenfalls zu einer stark vermehrten Produktion gonadotroper Hormone kommt. Es ist der Versuch des Organismus, über das Zwischenhirn-Hypophysen-System die Peripherie zu erneuter Aktivität zu bewegen. Da dieser Zustand im weiblichen Klimakterium fixiert bleibt, kommt es zu anatomisch nachweisbaren reaktiven Veränderungen an der

Hypophyse, die an Gewicht zunimmt. Ihre Produktion bleibt in Anpassung an den reduzierten peripheren Sexualhormonspiegel zunächst erhöht, fällt jedoch nach dem 7o. Lebensjahr allmählich wieder ab (Apostolakis).

Trotz (bzw. infolge) dieser erheblichen Veränderungen, die physikalisch-chemisch nachgewiesen werden können, ist das Klimakterium auch oder sogar in erster Linie ein seelisches Problem. Infolge der engen Verquickung des hormonellen Funktionskreises mit dem Neurovegetativum und ihrer ständigen gegenseitigen Stimulierung kommt es durch den peripheren Hormonstopp auch zu einer Irritation der vegetativen Zentren. In der Zeit der Prae- und Postmenopause, also parallel zu dem Absinken des ovariellen Hormontiters im Blut, werden subjektive Beschwerden geklagt, die sonst auch unter dem Begriff des vegetativ-dystonen Symptomen-Komplexes bekannt sind, die jetzt aber fast obligatorisch und in Vielzahl auftreten. Es kommt zu Hitzewallungen,Schweißausbrüchen, Herzklopfen,Stenokardien und Schwindelzuständen. Daneben bestehen oft Schlaflosigkeit, Stimmungslabilität bis zu depressiven Erscheinungsbildern und psychotischen Zuständen. Vermehrter Fettansatz, Blutdruckschwankungen und Neigungen zu hypertonen Werten sowie osteoporotische Veränderungen und Arthropathien lassen sich nachweisen und im Sinne eines Sexualhormon-Mangel-Syndroms deuten.

7. Die Gonadotropin- und Testosteron-Ausscheidung während der Geschlechtsreife des Mannes

Beim Mann verlaufen die einzelnen Lebensabschnitte bis zur Geschlechtsreife parallel

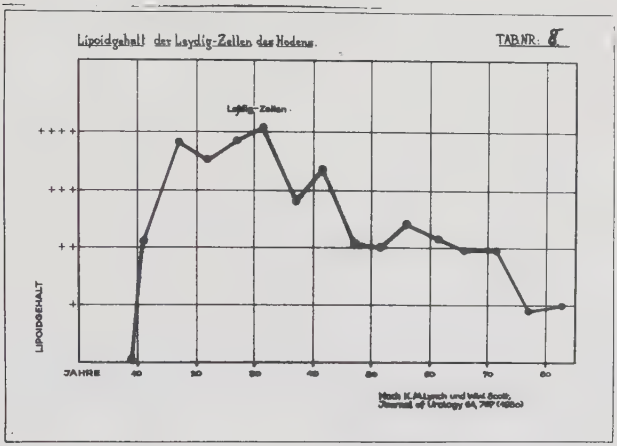
zu denen der Frau. Nach der Pubertät, in der unter hypophysärem Einfluß die Testes ausreifen, die Leydig-Zellen sich entwickeln und damit die testiculären Steroide in's Blut ausgeschieden werden, bleiben die Gonadotropine im Blut-Serum und die gonadotropen und androgenen Ausscheidungen im Urin, von den physiologischen Tagesschwankungen abgesehen (73,78), relativ konstant.
Nach Wide et al. (126) betragen die Serumwerte für FSH und LH 1 bis 2 ng/ml, die entsprechenden Konzentrationen im 24-Stunden-Urin bei Männern bis zum 50. Lebensjahr gemäß Apostolakis und Brown (7,15) zwischen 4 und 20 HMG E/die.
Die Gesamtmenge des in 24-Stunden produzierten Testosterons beträgt etwa 6-8 mg (19), der Serumspiegel liegt bei 4 bis 10 ng/ml(133).
Die oben erwähnten Schwankungen der Gonadotropinausscheidung während des mensuellen Zyklus der Frau finden beim Mann keine Parallele.

8. Statistische Darstellung der peripheren sexual-spezifischen Hormon-Konzentrationen mittels Blut-, Harn- und testobioptischer Untersuchungen im Lebensablauf des Mannes

Um das gestellte Thema über das Involutionsgeschehen beim Mann von allen Seiten auszuleuchten, wurden zunächst einige an Männern jedes Alters alio loco durchgeführte Blut-, Harn- und testobioptische Untersuchungen als biochemische Parameter zum Vergleich herangezogen.

a.) Es ließ sich bioptisch nachweisen, daß mit zunehmendem Alter in den Testes vermehrt Fett eingelagert wird und die

Leydig-Zellen im Interstitium des Hodens (67), die ja den Bildungsort der Androgene darstellen, zahlenmäßig abnehmen, wobei sich gleichzeitig ihr Lipoid-Gehalt vermindert. Nimmt man an, daß der Lipoid-Gehalt und die Androgen-Synthese in direktem proportionalem Verhältnis zueinander stehen, dann mußte ein Absinken der inkretorischen Leistung am histologischen Bild unmittelbar ablesbar sein (Tab. 8).

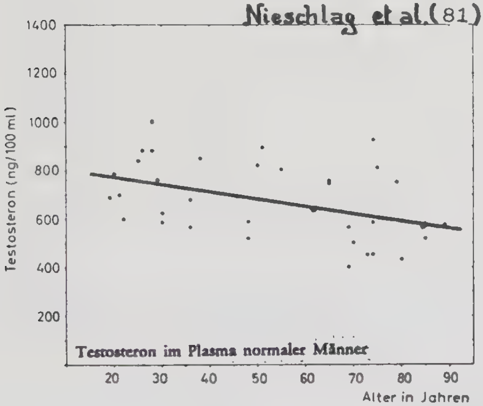


Tatsächlich zeigte sich eine in der Jugend rasch ansteigende Kurve mit einem Gipfelpunkt bei etwa 3o Jahren, die mit zunehmendem Alter allmählich absank. Bereits im 6.Lebensjahrzehnt war der Lipoidgehalt bis auf 5o % der Maximalmenge abgefallen.

b.) Die Bestimmung des Testosteron-Blutspiegels (23) ergab sehr wechselnde Werte, wobei jedoch ebenfalls ein sehr früher Gipfelpunkt

mit signifikantem Abfall erkennbar wurde.
Dörr und Pirke sahen die Plasma-Testosteron-Werte schon nach dem 30. Lebensjahr deutlich abnehmen, wobei die Plasma-Oestradiol-Werte erst nach dem 60. Lebensjahr anstiegen.
Nieschlag et al. bestätigten anläßlich einer Studie an 35 Männern zwischen 20 und 90 Jahren (81) bei über 60-jährigen stark

Nieschlag et al. (81) Tab.-Nr. 9.

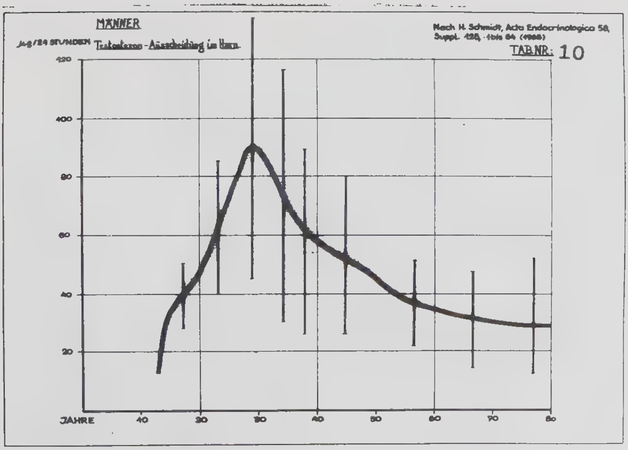


erniedrigte Werte des Plasma-Testosterons bei gleichzeitigem Anstieg der LH-Werte im Serum.
Dabei wurde aufgezeigt (81), daß nicht die Gesamtkonzentration des Plasma-Testosterons, sondern nur das freie, nicht protein-gebundene Hormon, insgesamt etwa 10 %, biologische Aktivität besitzt. Mit zunehmendem Alter nimmt

aber nicht nur die Gesamtmenge ab, sondern die Plasmabindung zu, so daß also der bioaktive Anteil gleichzeitig durch zwei Vorgänge vermindert wird.

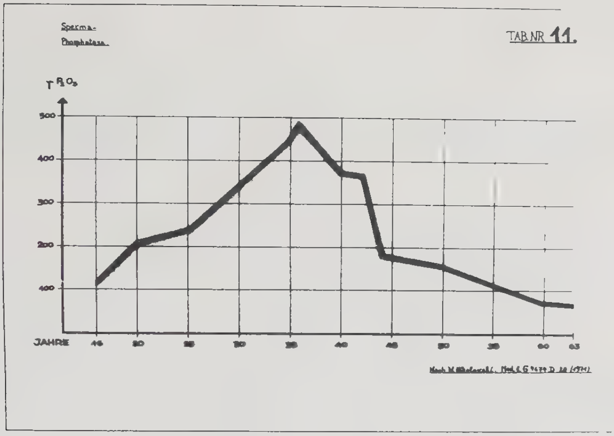
c.) Die Bestimmung der <u>17-Ketosteroide</u> im Urin brachte in der anstehenden Frage keine Fortschritte. Die Normalwerte variieren nach Alter und Geschlecht und weisen beim Erwachsenen eine erhebliche Streubreite auf. Im wesentlichen handelt es sich bei den 17-Ketosteroiden um Metaboliten der Nebennierenrindenhormone, nicht aber des Testosterons, sie entstehen zu etwa 70 % aus den Steroiden Dehydroepiandrosteron (vgl. Abb 1) und Dehydroepiandrosteronsulfat. Es kommt ihnen hier keine parametrische Funktion zu (19).

d.) Eindeutigere Ergebnisse konnten durch Bestimmungen von Hormon-Ausscheidungen im Harn



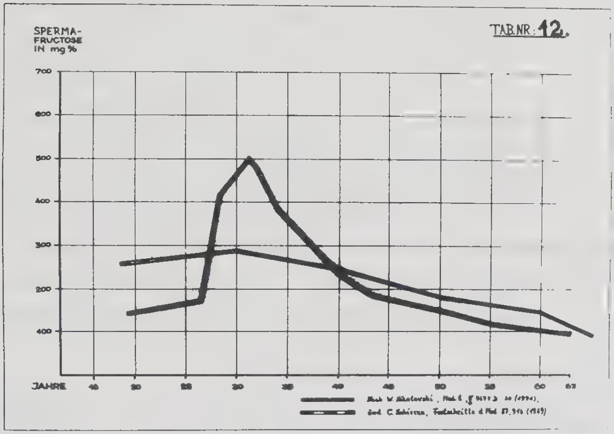
und vergleichende Untersuchungen bestimmter im Sperma nachgewiesener Substanzen erbracht werden. H. Schmidt (106) hat nach Messung der Testosteron-Ausscheidung im Harn von 109 gesunden männlichen Versuchspersonen im Alter zwischen 15 und 75 Jahren einen Gipfel um das 30. Lebensjahr mit steil ansteigendem und langsam abfallendem Schenkel aufgezeigt (Tab. 10).
Dabei war bei fast konstant bleibendem Neigungswinkel der Ausschüttungskurve zur Abszisse mit dem 60. Lebensjahr die Testosteron-Konzentration im 24-Stunden-Urin, vergleichbar dem Lipoid-Gehalt der Leydig-Zellen, auf weniger als 50 % des Maximal-Wertes abgefallen.
Die gegenüber dem Blut-Serum stärkere Verminderung der Testosteron-Konzentration im Harn wird erklärt durch die Änderung der Metabolisierungsrate im Alter (Vermeulen et al.), wodurch der Abfall der Ausschüttungskurve im Urin noch deutlicher wird.

e.) Ein ähnliches Bild zeigte eine von W. Nikolowski (84) durchgeführte Untersuchungsreihe hinsichtlich der Phosphatase-Aktivität in der männlichen Samenflüssigkeit. Von etwa 250 Probanden ergab sich eine pyramidenförmige Kurve (Tab. 11), die bis zum 36. Lebensjahr gleichmäßig anstieg, bis zum 44. Lebensjahr bis auf 40 % ihres Maximal-Wertes rasch abfiel, um dann gleichmäßig auszulaufen.
Mit 60 Jahren betrug die Phosphatase-Aktivität noch etwa 10 % des höchsten Durchschnittswertes.



f.) Eine besondere Bedeutung kommt den zahlreichen Bestimmungen der Fructose im Sperma zu. Obwohl der Fructose-Gehalt in keinem direkten proportionalen Verhältnis zum Blut-Testosteron-Spiegel steht, ist eine repräsentative Aussage über das Ausmaß der Hormon-Produktion gegeben. Die Höhe des Fructose-Spiegels ist ein"Indikator für eine ausreichende Androgen-Stimulation der Bläschendrüsenund erlaubt damit Rückschlüsse auf die Testosteron-Sekretion der Leydig'schen Zwischenzellen " (W.B. Schill, 102). Experimentell gestützt wurde diese Parallelität durch Tierversuche von Mann und Parson (70), durch Versuchsanordnungen an kranken Testpersonen durch Landau et al. (58), die durch Testosteron-Gaben nach Kastration den erniedrigten Fructose-Spiegel anheben konnten. Die Untersuchungsergebnisse von W.Nikolowski und C. Schirren (Tab. 12) liefern, abgesehen von dem Differieren der Maximalwerte zur Zeit der größten Ausscheidung fast parallel verlaufende Kurven von gleicher Aussagekraft, die in der

Alterskurve sich entsprechende Gipfelpunkte bei etwa 30 Jahren erkennen lassen.
Gerade statistisch erscheint diese Untersuchungsmethode besonders gut verwertbar. Bei jedem



Einzelergebnis aber muß die Möglichkeit einer größeren Fehlerbreite miteinbezogen werden, da die Aktionsfähigkeit der Bläschendrüsen den Endwert mitbestimmt.

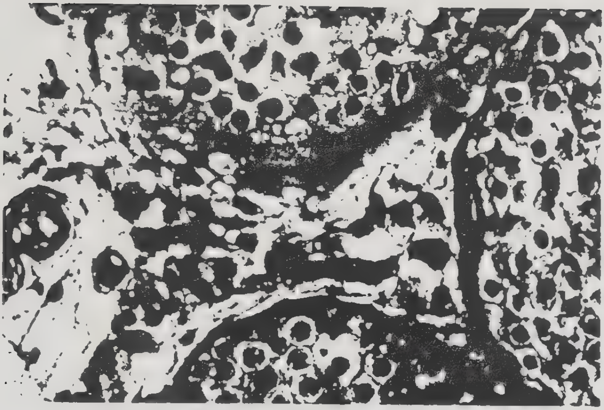
g.) Histologie und Funktion der Gonaden

Es würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen, wenn die Frage nach dem Grund für die Abnahme der peripheren Hormon-Produktionsrate geklärt werden sollte. Sicher handelt es sich bei dem Alterungsprozeß um ein komplexes Zusammenwirken verschiedener Ursachen. Neben der Abnahme der fermentativen Aktivität bzw. dem Nachlassen der enzymatischen Fähigkeit zur

Umwandlung von Testosteron in das peripher wirksame Dehydrotestosteron besteht eine spezies-bedingte, aber zugleich auch individuell verschieden angelegte chromosomale Programmierung der männlichen Zellen. Es kommt zu einer Abschwächung der Ansprechbarkeit des Zielgewebes, das heißt zu einer Funktionseinbuße hinsichtlich der Reaktion der selektiven Zellwand-Rezeptoren auf das hormonelle Signal (110) und damit zu einer Verkleinerung des Testosteron-Plasma-Levels. Parallel dazu läßt sich eine zunehmende degenerative Veränderung der Testes mit Abnahme der Leydig-Zellen, wie es ein hodenbioptischer Befund von Frick (30) auf Seite 38 anschaulich demonstriert, nachweisen. Wahrscheinlich spielt hierbei auch eine altersbedingte Durchblutungsminderung eine Rolle.

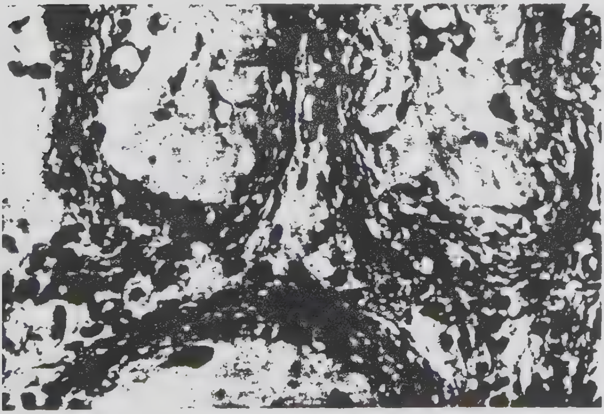
Zwar sind auch testobioptische Befunde nur cum grano salis zu werten, da aus verständlichen Gründen weder individuelle Langzeitstudien noch Untersuchungsreihen aus einem größeren Kollektiv gesunder Männer vorliegen, die eine dem Bevölkerungsquerschnitt adaequate statistische Beurteilung ermöglichen würden. Trotzdem geben solche aus diagnostischen Gründen angefertigten Schnitte einen überzeugenden Hinweis.
Von Frick wurden in einer Studie die Plasmatestosteronspiegel mit der Hodenmorphologie verglichen. Er stellte eine ins Auge springende Übereinstimmung der morphologischen Veränderungen mit den zugehörigen Serumwerten fest, die sogar aus dem histologischen Bild allein eine Beurteilung der zu erwartenden Serumkonzentration und auch umgekehrt eine genaue Aussage ermöglichte.

a.



Tab. 13 von I. Frick (30)
Es handelt sich um Testobiopsien von zwei älteren Männern, beide 70 Jahre alt. Nebeneinandergestellt dokumentieren sie die bunte Vielfalt der morphologischen Befunde ab der 6. Lebensdekade. Während in Abbildung a noch keine histologischen Veränderungen sichtbar werden und auch die Leydig-Zellen in regelrechter Zahl und Anordnung dargestellt sind, zeigt die Abb. b bereits ein atrophisches Bild mit beginnender Bindegewebseinlagerung, erkennbar an der schon deutlichen Peritubularfibrose bei gleichzeitiger Rarefizierung der Leydig-Zellen.

b.



Eine weitere wesentliche Erkenntnis war die, daß im höheren Alter erheblich buntere morphologische Befunde zu sehen sind als in der Reifezeit. Sie reichen von kaum sichtbaren Veränderungen bis zur starken Atrophie und entsprechen in ihrer Vielfalt damit der großen Streubreite der gonadotropen und peripheren Hormone im Blutserum.
Die Schnitte, beide von 70-jährigen Männern, zeigen morphologisch eine völlig voneinander abweichende Struktur. Bei vergleichender Betrachtung erkennt man in Abb. b den bereits fortgeschrittenen Abbau-Prozeß. Die den mikroskopischen Befunden zugehörigen Plasma-Testosteronraten ergaben mit 0,81 (Abb. a) bzw. 0,21 ng/100 ml (Abb. b) entsprechende Werte. Es wird also eine überraschende Übereinstimmung der histologischen Befunde mit den laborchemischen Parametern erkennbar. Die große Streubreite der testobioptischen Zustandsbilder im höheren Lebensalter, deren Skala von " Normal "-Befunden bis zur ausgeprägten Atrophie reichen kann, bestätigt also die Ergebnisse unserer Untersuchungsreihen.

Die nachlassende Funktion der Gonaden wird besonders deutlich im Leydig-Zell-Funktionstest, bei dem mittels HCG-Injektionen eine Stimulation der Testes herbeigeführt werden soll. Bei Männern über 60 Jahren (19, 41, 81) kommt es im Gegensatz zu den jüngeren Versuchspersonen zu einem sehr viel geringeren Anstieg des Plasma-Testosteron-Spiegels. Von Nieschlag et al. (82) wurde für Normalpersonen der Stimulationskoeffizient (= Quotient aus dem Wert nach der Stimulation und dem Leerwert) mit 2,5 $\pm$ 0,2 angegeben, für die ältere Gruppe lag er um 1,5 (81, 19).



Tab.-Nr.: 14.

Aus: Nieschlag u. a.: Lebensalter und endokrine Funktion der Testes
Deutsche Medizinische Wochenschrift Nr. 26, 29. Juni 1973, 98. Jg.

Mit der Stimulierbarkeit der Leydig-Zellen nimmt die "endokrine Kapazität" der Testes und damit zugleich die Steroidkonzentration im Serum deutlich ab.
Alle diese Befunde erhärten, daß "the testes as the primary cause of the decreasing testicular funktion in age" (E.Nieschlag im 12 Workshop report "The male climacteric" der Abteilung für experimentelle Endokrinologie der Universitäts-Frauenklinik München).

— Untersuchungen der Samenflüssigkeit zur Feststellung einer altersbedingten Abnahme der Zellzahl und -Motilität werden hier nicht angeführt. Abgesehen von den breitgestreuten "Normal"-Werten müßte hier als zusätzliche Fehlerquelle ein Maskierungseffekt durch eine physiologisch bedingte Abstinenz im höheren Alter sicherlich mit berücksichtigt werden.

Insgesamt läßt sich erkennen, daß alle hier herausgegriffenen Arbeiten in einem jugendlichen Anstieg der

peripheren Sexualhormone übereinstimmen.
Nach einem Gipfelpunkt zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr fällt - wenn auch uneinheitlich - die Ausscheidungskurve zunächst sehr gering, von der 6. Dekade an rascher ab. Es kann hier jedoch schon als allgemeine Trendaussage vorweggenommen werden (vgl. S. 70), daß im Altersgradient erst sehr spät eine Annäherung an den Nullwert erreicht wird. Eine individuell variierende Abschwächung der Stimulierbarkeit und damit der allmähliche Abfall des Schwellenwertes, nicht ein unmittelbarer totaler Ausfall ist das altersspezifische Phänomen.

C. Eigene vergleichende Untersuchungen über die Konzentration der gonadotropen Hormone im Blutserum von Frauen und Männern im Involutionsalter mittels biologischer und radioimmunologischer Verfahren.

1. Fragestellung.

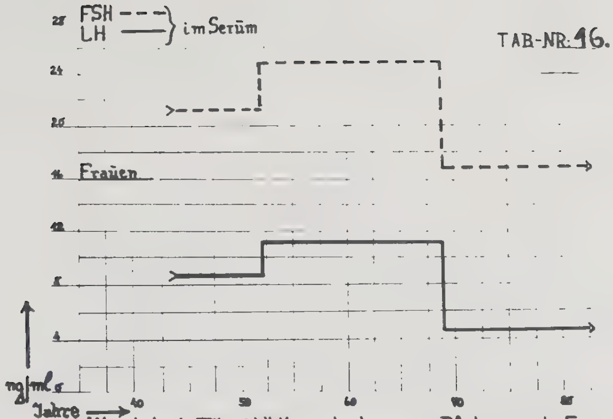
Die Darstellung der weiblichen Ausscheidungskurven ergibt das Bild einer zeitlich klaren gesetzmäßigen Markierung des durch den Involutionsvorgang veränderten Funktionsablaufes. Eigene radioimmunologische Untersuchungen der Gonadotropinfraktionen im Blutserum weiblicher Testpersonen haben dieses Bild abgerundet und die früheren biologischen Meßergebnisse bestätigt.
Wie sehr die einzelnen Zahlenwerte voneinander abweichen und wie groß sich die Streubreite auch innerhalb bestimmter Altersgruppen darstellt, wird ersichtlich aus der Zahlen-Tab. Nr. 12, in der die Testwerte aufgezeichnet und die Mittelwerte errechnet sind. Die physiologischen Abweichungen in der Höhe des Hormonspiegels der einzelnen Probanden sind beträchtlich, durch die Mittelwerte erreicht man jedoch eine klare Aufgliederung. Von Apostolakis und Loraine (8) angegebene Harnwerte wurden (S. 28) in einer Kurve (Tab. 7) statistisch wiedergegeben. Vergleicht man diese

mit den graphischen Darstellungen (Tab. 16) der hier aus dem Blutserum weiblicher Testpersonen errechneten Werte, so ergibt sich eine nahezu totale Übereinstimmung, wobei lediglich die Gonadotropin-Fraktionen in der Höhe des Blutspiegels differieren.

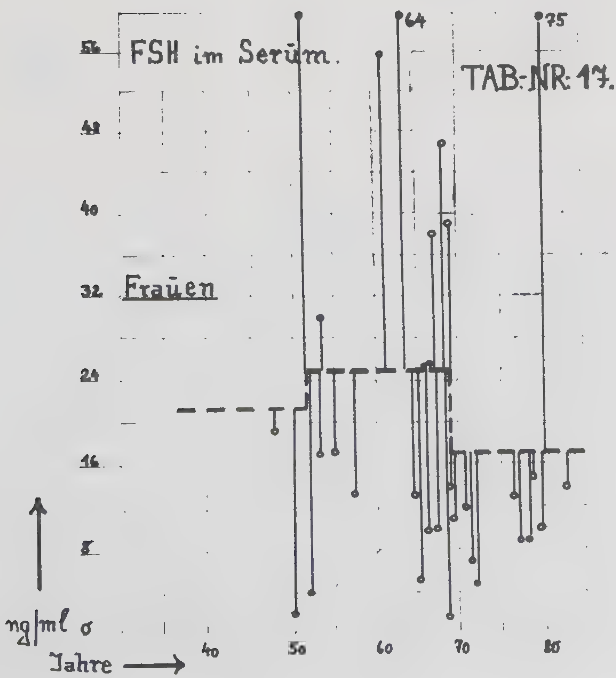
Tab.-Nr.: 15.

FSH- und LH-Konzentrationen im Serum von Frauen zwischen 48 und 82 Jahren.

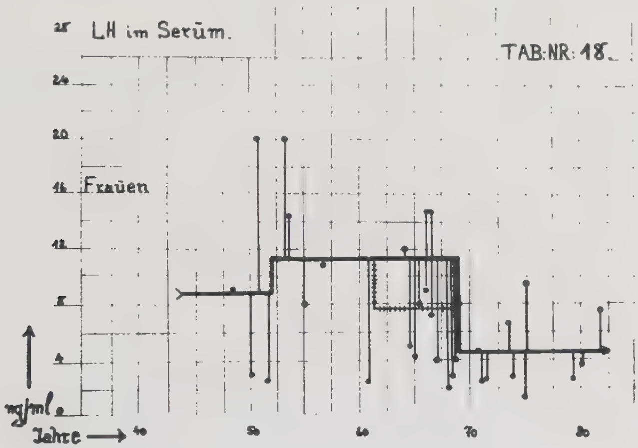
Alter	Nr.	Alter	FSH	LH	Mittelwerte in ng/ml FSH			LH		
	1	48 J.	19,5 ng/ml	9,2 ng/ml						
	2	50	2,1	3,4						
	3	51	60,0	20,0						
50,2	4	52	4,1	2,5	21,4			8,8		
	5	53	30,0	20,0						
	6	53	17,0	14,4						
	7	55	17,3	8,0						
	8	57	13,5	10,8						
55,8	9	61	56,0	2,6	26,8			11,2		
	10	64	64,0	12,0						
	11	65	13,5	5,2						
	12	65	5,4	4,2						
	13	65	10,2	8,0						
	14	66	25,5	9,2	23,7			7,7		
	15	66	24,0	15,2						
	16	66	38,0	15,2						
	17	66	3,9	7,6						
	18	67	47,0	4,0						
	19	68	1,7	2,0						
	20	68	39,0	3,2						
	21	68	13,8	4,0						
66,4	22	69	11,1	8,0	23,3	24,4		7,4	11,8	
	23	71	12,0	4,6						
	24	71	7,1	2,5						
	25	71	4,8	2,6						
	26	73	13,2	6,8						
	27	73	8,7	2,9						
	28	75	8,7	1,5						
	29	75	15,0	9,6						
	30	79	10,2	2,5						
	31	80	75,0	3,9						
76,0	32	82	13,8	7,6	16,9		21,7	4,5		7,3



Altersbedingte FSH- und LH-Konzentrationen im Blūtserūm der Fraū.



Trotz der stark voneinander abweichenden Einzelwerte, die auch aus den Tab.Nr. 17 und 18 zu ersehen sind, ergeben die erstellten Kurven ein fast deckungsgleiches Bild.



Deutlich werden auch hier der Anstieg der gonadotropen Substanzen bis auf ein Vielfaches des Ausgangswertes und der gleichbleibend hohe Serumspiegel mit statistischen Spitzenwerten zwischen dem 5o. und dem 7o. Lebensjahr. Der immer gleiche Verlauf stilisiert diese Kurve gleichsam zum Symbol des weiblichen Involutionsgeschehens. Sie fordert den Vergleich mit Untersuchungsergebnissen an männlichen Testpersonen heraus.

Aus den oben (S. 30 ff) besprochenen zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten wird ersichtlich, daß es auch beim Manne nach einem jugendlichen Gipfelpunkt der testiculären

Androgen-Produktion zu einem Nachlassen der peripheren Hormon-Aktivität kommt. Es zeigt sich ein deutlicher altersbedingter Abfall. Die Untersuchungsergebnisse erscheinen statistisch signifikant im Hinblick auf einen virilen Involutionsvorgang und sind auch in der Altersgruppierung weitgehend übereinstimmend strukturiert.

Dieser Feststellung haftet allerdings eine Problematik an. Einerseits entsprechen die Werte nicht dem empirischen Bild der biologischen Aktivität des Mannes. Ein Gipfel mit etwa 3o Jahren und ein nachfolgender rascher Abfall der Hormonkonzentrationen lassen sich mit dem klinischen Bild nicht in Einklang bringen.

Des weiteren hat sich gezeigt, daß der Blut-Testosteron-Spiegel oft auch bei älteren Männern erheblichen Tagesschwankungen unterliegt und sich kurzfristig Werte wie bei jugendlichen Probanden ergeben können. Longitudinal-Studien aber, das heißt laufende Untersuchungen an Versuchspersonen über Jahrzehnte, um den tatsächlichen Verlauf der Hormonkurve festzuhalten, stossen wegen der Länge der Zeit auf erhebliche Schwierigkeiten.

Wenn bei der Bestimmung des Hormon-Blutspiegels nur das Gesamt-Testosteron ohne Rücksicht auf die Eiweißbindung in Erscheinung tritt, muß eine altersbedingte Umschichtung gleichzusetzen sein mit einer entsprechenden Fehlerquote, sofern (76) für die inkretorische Aktivität nicht der meßbare Abfall sondern die Verteilungskurve des freien und des proteingebundenen Testosterons im Serum maßgebend ist.

In diesem Fall löst das freie Hormon allein (= 10 %) den "Adenyl-Cyclase-Mechanismus" (110) aus und hält den Regelkreis in Aktion (19).
Mit der Bestimmung der Gonadotropine und ihrer Fraktionen wird diese Schwierigkeit umgangen, da sie ungeachtet der Eiweißbindungskapazität stets nur die aktiv wirksame Testosteronmenge im Blutserum umgekehrt proportional widerspiegeln.
Andererseits ist es möglich, durch Bestimmung der Gesamtkonzentration und der an ein Protein gebundenen Menge des Plasma-Testosterons den Prozentsatz des bioaktiven freien Hormons zu ermitteln(81).

- Die Durchführung der folgenden Untersuchungen an männlichen Probanden dient der Beantwortung der Frage, ob der mit zunehmendem Alter nachweisbare Abfall der peripheren Sexualhormon-Produktion ebenfalls gesetzmäßig ein Geschehen einleitet, das dem weiblichen Klimakterium entspricht.
In diesem Fall war zu erwarten, daß die Aktivität der Hypophyse zunehmen und so die Gonadotropin-Ausschüttung signifikant ansteigen würde. Eine rasche Involution mit gesetzmäßigem und allgemein gültigem Ablauf würde so auch beim Mann einen neuen Lebensabschnitt einleiten.

2. Die Auswahl der männlichen Testpersonen

Um die parametrischen Voraussetzungen zu erfüllen, wurden entsprechend der Zielsetzung und in Anlehnung an den aus Versuchen an weiblichen Personen erhaltenen Kurvenverlauf Probanden im Alter zwischen 19 und 81 Jahren ausgesucht. Um Fehlerquellen weitgehend auszuschließen, erfolgte die Auswahl nach einem einheitlichen Maßstab.
Neben den 50 weiblichen standen insgesamt 90 männliche Testpersonen zur Verfügung.

Schon auf Seite 4 wurde auf die große individuelle Schwankungsbreite der verschiedenen Hormone sowohl im Blutplasma wie hinsichtlich der " metabolic clearence rate " hingewiesen. Sie hat ihren Grund einmal in dem anlagemäßig unterschiedlich programmierten Alterungsprozeß mit seinen obligatorischen biologischen Veränderungen und in der ständigen flexiblen Anpassung des lebenden Organismus an die wechselnden Umweltreize. Klima, Familie und Beruf sind dabei genauso einzubeziehen wie Erkrankungen, deren spätere Folgennicht immer exakt zu erkennen sind. Die Ernährung spielt sicherlich ebenso eine Rolle wie bestimmte Gewohnheiten in der Lebensführung, der Verbrauch an Genußmitteln und Medikamenten, die Summation der Streßsituationen im Laufe des Lebens und nicht zuletzt die vegetative und auch seelische Gesamtsituation.
Sparrow et al (113) haben z.B. bei Untersuchungen an 72 Probanden neben Alterserscheinungen und vielen Erkrankungen die Einwirkung des Alkoholgenusses auf die Testosteron-Sekretion unterstrichen und sogar den Körperbau als möglichen Faktor mit einbezogen. Bei größerem Alkoholkonsum und auch bei Männern mit Annäherung an den weiblichen Phaenotyp seien die Oestradiolwerte im Blutplasma höher, der Testosteronspiegel niedriger als bei den übrigen.
Hingewiesen wird auch auf die Bedeutung des derzeitigen Milieus der ausgewählten Personen, ob sie noch im Berufsleben stehen oder in Altersheimen leben.
Von einander abweichende Forschungsergebnisse und damit eine andere Staffelung der Schwellenwerte in der Alterskurve können durchaus im sozioоekonomischen Status ihre Begründung finden, sie können eine Folge der unterschiedlichen Kriterien bei der Auswahl der Testpersonen sein. So nahmen Dörr und Pirke (92) ihre älteren Probanden aus einem Altersheim,

Stearns et al (115) aus einem Fach-Lehrzentrum für Alterserkrankungen, während die jüngere Gruppe vornehmlich zum Krankenhaus-Personal gehörte.
Andererseits muß darauf hingewiesen werden, daß in jeder Population vielen alters- oder auch umweltbedingten Veränderungen ein bestimmter allgemeingültiger Stellenwert zuzumessen ist, sie also als physiologisch bezeichnet werden müssen. Wenn durch zu strenge Auswahlbedingungen nur " sterile " Testgruppen zu Untersuchungen herangezogen würden, könnte das Ergebnis sicher nicht mehr als repraesentativ für den Bevölkerungsquerschnitt anerkannt werden.
Trotzdem sollte man keine randomisierten Ergebnisse anstreben. Ohne vorherige Auswahl läuft man Gefahr, bei " zufälligen " Ergebnissen nur bestimmte pathologische Zustände zu reflektieren.
Es ist mathematisch, nicht aber physiologisch möglich, absolut exakte Werte von vergleichbarer Größe zu erhalten, da hier auch alle Begleitreaktionen ständig in Bewegung bleiben und unterschiedliche Daten aufweisen. Es sind also nicht für ein bestimmtes Alter zutreffende Ergebnisse zu erwarten, sondern immer nur solche für eine bestimmte Versuchsperson, die sich unter weitgehend individuellen Bedingungen in diesem Alter befindet.
In der Erkenntnis, daß also a priori viele endo-und exogene Einflüsse nicht ausgeschaltet werden konnten, wurde die Auswahl der Kontrollpersonen zwar sehr genau gehandhabt, eine zu starke Vereinheitlichung jedoch vermieden.
Fast ausnahmslos handelt es sich bei den Probanden um Krankenhauspatienten, die aber nur kurzfristig und nur zur Durchführung kleinerer Eingriffe stationär aufgenommen wurden, so daß eine Änderung ihrer Lebensgewohnheiten nicht ins Gewicht fiel.

Kriterium für die Auswahl war die unmittelbare klinische Untersuchung. Dabei wurden für die Erstellung der Kurven nur organisch gesunde Männer zugelassen. Auf die regelrechte Ausbildung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale wurde geachtet. Durch die Erhebung der Anamnese, die eingehende interne Untersuchung und die blutchemischen Befunde wurden Infektionskrankheiten (z.B. Mumps-Orchitis, venerische Erkrankungen), Malignome, Leber- und Stoffwechselerkrankungen ausgeschlossen. Auch operierte Leistenhernien und eine vorausgegangene Prostatektomie galten als Hinderungsgründe. Wenn Veränderungen vorlagen, die das inkretorische System betrafen, wurden ebenfalls keine Bestimmungen durchgeführt. Bei den Blutuntersuchungen wurde vor allem auf die Serumelektrophorese, auf die Transaminasen zum Ausschluß einer Lebererkrankung, auf die Bestimmung der Phosphatasen zur Bestätigung, daß kein Prostata-Malignom vorlag, auf die Überwachung des Elektrolyt-Haushaltes und die Kontrolle der harnpflichtigen Stoffe Wert gelegt. Der Blutzucker wurde stets bestimmt, ebenso das Serum-Cholesterin, Blut- und Urinstatus.

Bei den meisten Untersuchten zeigten sich mehr oder weniger ausgeprägte Altersveränderungen, die sich als allgemeine Verschleißerscheinungen, bei einigen aber auch im Nachlassen der geistigen Beweglichkeit, des Gedächtnisses für kurz zurückliegende Begebenheiten und der Auffassungsgabe bemerkbar machten. Es fanden sich eine allgemeine Arteriosklerose, periphere arterielle Durchblutungsstörungen, eine beginnende Herzinsuffizienz und erhöhte Blutdruckwerte, ein Lungenemphysem, spondylotische und arthrotische Veränderungen oder eine beginnende Prostata-Hypertrophie, also allgemeine altersbedingte Veränderungen bzw. Verschleißerscheinungen, bei einigen auch Gastritiden oder orthopädische Leiden, während bei manchen trotz ihres Alters kein wesentlicher krankhafter Befund zu erheben war.

Es fehlt beim Mann ein so markantes Zeichen, wie es die Menopause darstellt. Sie macht das Involutionsgeschehen bei der Frau leicht erkennbar, sodaß der Begriff " Klimakterium " bis heute im allgemeinen Sprachgebrauch fast ausschließlich für eine Zeitspanne im Leben der Frau Anwendung findet. Es mußten also zur Beantwortung der hier anstehenden Frage zusätzliche Kriterien herangezogen werden.
Unter der Voraussetzung, daß im Involutionsalter des Mannes infolge allmählichen Absinkens der Hormon-Produktion ähnliche Störungen auftreten müßten wie in der Prae- und Postmenopause der Frau, wurde bei der Erhebung der Vorgeschichte neben einer regelrechten Sexual-Anamnese das besondere Augenmerk auf Angaben gerichtet, die dem Beschwerdekomplex im weiblichen Klimakterium entsprechen, die also auf eine Störung des hormonellen Gleichgewichtes bezogen werden konnten.
Die am häufigsten vorgebrachten Klagen waren vor allem nachlassende Leistungsfähigkeit, rasche Ermüdbarkeit, mangelnde Konzentrationsfähigkeit und zunehmende Gedächtnisschwäche. Häufig bestanden Miktionsbeschwerden. Ein Teil der Untersuchten klagte über praecordiale Mißempfindungen, Herzklopfen, Schweißausbrüche und Paraesthesien, Sensationen also, wie sie auch für vegetativ Labile typisch sind. In der ältesten Gruppe wurden auch bisweilen auftretende psychische Alterationen, depressive und Verstimmungszustände und eine mehr oder weniger ausgeprägte affektive Labilität beobachtet. Sehr viele klagten über Schlafstörungen. Hinsichtlich der Sexualsphäre gaben 76 % an, daß ihre Potenz erhalten sei, ein großer Teil bejahte eine regelmäßige sexuelle Aktivität, 12 % klagten bei gleichzeitigem Desinteresse für ihre Umwelt über ein Nachlassen der Libido. Diese Angaben waren nicht an eine bestimmte Altersstufe gebunden, sondern

unregelmäßig über das ganze Patienten-Kollektiv verstreut.
Wenn man die gesamte Symptomatik dieser psychosomatischen Veränderungen, vor allem aber die Beschwerde-Skala, die ja vielfältige Ursachen haben kann, als analytischen Wegweiser akzeptiert, zeigt sich, daß sie bei den betroffenen Testpersonen etwa im gleichen Lebensabschnitt auftritt und mit denen der weiblichen weitgehend übereinstimmt.
Es kann also anscheinend auch bei einigen Männern von einem " Leistungsknick " gesprochen werden um so mehr, als es sich ausschließlich um sonst gesunde Personen handelt. Es ist ein - wenn auch nicht obligatorischer - Zeitpunkt, der in der modernen Literatur bisweilen als midlife crisis bezeichnet wird. Sie postuliert eine hormonbedingte Involution auch im Leben des Mannes.

Wie schon gesagt, boten sich zur Untermauerung der zeitlichen Parallelität männlicher und weiblicher Lebensrhythmik Hormonuntersuchungen an, und zwar wegen der eingangs erwähnten weitgehenden anatomischen und funktionellen Übereinstimmung im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse, nicht zuletzt auch im Hinblick auf den oben geschilderten Feed-back-Mechanismus die Darstellung der Gonadotropine. Sie konnten zu den weiblichen Sekretionsmustern in Vergleich gesetzt werden. Andererseits war zur Kontrolle und Manifestation einer zweiten Stellgröße die gleichzeitige Bestimmung des Testosterons im Blutplasma angezeigt.
Es stand ein männliches Patienten-Kollektiv von etwa 90 Probanden zur Verfügung. Den früher im 24-Stunden-Urin auf biologischem Wege ermittelten Gesamt-Gonadotropinen wurden die aus dem Blutserum mittels Radioimmunoassay bestimmten Gonadotropin-Fraktionen gegenübergestellt.
Die Ergebnisse wurden getrennt statistisch ausgewertet, und zwar aufgeschlüsselt in drei Altersgruppen, um den Vergleich mit den vorliegenden, für das weibliche Klimakterium charakteristischen Werten zu ermöglichen, und synoptisch zu den aus der Literatur und aus einer eigenen Untersuchungsreihe bekannten Daten des männlichen peripheren Sekretionsmusters in Relation gesetzt.

3. Kritische Wertung der quantitativen Bestimmungsmethoden.

In den letzten Jahren wurden immer neue Untersuchungsmethoden entwickelt, um möglichst genaue wissenschaftliche Aussagen zu erreichen. Bei ihrer Prüfung ist ein strenger Maßstab anzulegen, jede Methode muß mehreren Kriterien standhalten.

So wird ein bestimmtes und nur durch sie zu erreichendes, also ganz spezifisches Ergebnis angestrebt, das außerdem jederzeit reproduzierbar sein soll. Dabei ist eine so große Empfindlichkeit des Verfahrens erforderlich, daß die Streubreite der erreichten Werte sehr klein bleibt und die Vertrauensgrenzen nicht zu weit gespannt werden.

In der wissenschaftlichen Forschung wurde die quantitative Erfaßung der Gesamtgonadotropine, später auch von FSH und LH zunächst im Tierversuch durchgeführt, z.B. für die TGA (Totale-Gonadotropin-Ausscheidung) mittels Maus - Uterus-Test, wie er auch von Keller (51,48), Rosemberg, Smith und Dorfmann (97) beschrieben wird, für FSH und LH mittels HCG - Augmentationstest nach Steelmann und Pohley(116) bzw. Ventral-Prostata-Test (35), um nur einige Möglichkeiten herauszugreifen. Die Menge wurde also auf biologischem Wege ermittelt. Diesen Methoden haftete allerdings der Mangel zu geringer Empfindlichkeit, des großen Aufwandes und der Möglichkeit der Verunreinigung an, außerdem infolge des langen Arbeitsganges die Gefahr eines gewissen Aktivitätsverlustes. Ihr Vorteil lag jedoch in der unmittelbaren Darstellung der biologischen Wirksamkeit.

An ihre Seite trat später die immunologische

Arbeitsweise, die eine immunochemische und die radioimmunologische Bestimmungsmöglichkeit anbot. Die immunologischen Verfahren brachten einen Fortschritt vor allem durch die Einfachheit der Methode, durch ihre zum Teil größere Genauigkeit auch bei kleinsten Mengen und ihre hohe Spezifität. Sie finden ihren Ausgangspunkt in der Herbeiführung einer Antigen-Antikörper-Reaktion zwischen dem mengenmäßig zu bestimmenden Hormon und seinem im Tierversuch gewonnenen spezifischen Antiserum. Sie werden ermöglicht durch die chemische Struktur der betreffenden Hormone, bei denen es sich in unserem Falle um hoch molekulare Glyko-Proteide handelt.

So wird z.B. bei der immunochemischen Arbeitsweise eine Reaktion zwischen dem zu bestimmenden Hormon, einem mengenmäßig konstanten Antikörper und als drittem Faktor zugegebenen antigen-beschichteten Erythrozyten angestrebt. Reicht die Konzentration des Hormons aus, wird der Antikörper an dieses gebunden, die Erythrozyten bleiben zum größten Teil frei. Sie werden nicht agglutiniert.

Ist die Hormonkonzentration gering, kann der Antikörper vermehrt mit den antigen-beschichteten Erythrozyten reagieren. Es kommt zur Agglutination. Das Ergebnis läßt sich nach Sedimentierung leicht erkennen. Dabei kann durch Ausweitung dieser Versuche auf eine Verdünnungsreihe mit abfallender Konzentration eine quantitative Aussage angestrebt werden. Es ist dies ein sehr einfaches, auch genaueres Verfahren, aber doch noch mit einer relativ großen Fehlerbreite belastet.

Die radioimmunologische Methode bedeutet einen weiteren Fortschritt für die differenzierte Hormonbestimmung. Auch hier handelt es sich um eine

Antigen-Antikörper-Reaktion, wobei eine konstante Menge des gleichen, aber radioaktiv markierten Hormons an die Stelle der oben genannten antigenbeschichteten Erythrozyten tritt und die gesuchte Hormon-Konzentration durch Messung der restlichen Radioaktivität bestimmt werden kann.
Diese Methode besitzt einen hohen Aussagewert. Sie stimmt in ihren Ergebnissen mit denen der biologischen Erfaßung überein, übertrifft sie jedoch, wie oben gesagt, durch ihre einfache Handhabung.

Bei den hier durchgeführten Versuchen wurde zweigleisig verfahren :
Für die Errechnung der Gesamtausscheidung der Gonadotropine (TGA) wurde auf die bereits vorliegenden, früher selbst erarbeiteten Ergebnisse zurückgegriffen. Ihr Ausgangsmaterial war der 24-Stunden-Urin, ihre Werte wurden auf biologischem Wege ermittelt.
Die Gonadotropin-Fraktionen FSH und LH im Blut-Serum wurden mittels Radio-Immuno-Assay (RIA) bestimmt. Auf diese Weise konnte zugleich die gesamte Skala der zur Verfügung stehenden Untersuchungsmöglichkeiten aufgezeigt und der wissenschaftliche Fortschritt in den letzten Jahren deutlich gemacht, außerdem aber auch die Richtigkeit früherer Untersuchungsergebnisse geprüft werden.

4. Erörterung der hier angewandten Arbeitsgänge zur quantitativen Darstellung der Gonadotropine und ihrer Fraktionen.

a.) Die biologische Testmethode.

Zu diagnostischen Zwecken standen die gonadotropen Substanzen im Urin jederzeit in ausreichender Menge zur Verfügung. So-

lange sich noch die biologische Versuchsanordnung als einzige Testmethode anbot, war hier die geeignete Substanz zur Gewinnung des notwendigen Arbeitsmaterials gegeben. Ein guter Maßstab bei der biologischen Gonadotropin-Bestimmung war die Zunahme des Uterus-Gewichtes bei der infantilen Maus infolge einer Stimulierung der ovariellen Oestrogen-Produktion. Die hier vorliegenden Ergebnisse über die Gesamtgonadotropin-Konzentration im Urin wurden auf diese Weise erreicht. Das Testmaterial wurde jeweils einer Mäusegruppe subcutan injiziert, das Resultat mit dem eines Standard-Präparates verglichen. Die Versuchstiere mußten zur Ausschaltung von Fehlerquellen gleiches Gewicht haben und von gleichem Alter sein. Sie wurden drei Tage lang injiziert, am vierten Tage seziert. Die Schwankungsbreite der Ergebnisse betrug in diesem Falle zwischen plus oder minus 15 bis 30 % Abweichung. Unter 1,5 bis 2 HMG E im 24-Stunden-Urin konnten nicht bestimmt werden (123).

Da der Urin nur sehr geringe Mengen an aktiven Substanzen, dafür aber sehr viele Ballaststoffe enthält, mußte er vorher zwecks Extraktion und Konzentrierung entsprechend aufgearbeitet werden.

In der Literatur werden von verschiedenen Verfassern mehrere Methoden aufgezeigt. Es wurde zur Gewinnung und Rein-Darstellung der gonadotropen Stoffe dem von Albert (1,123)angegebenen

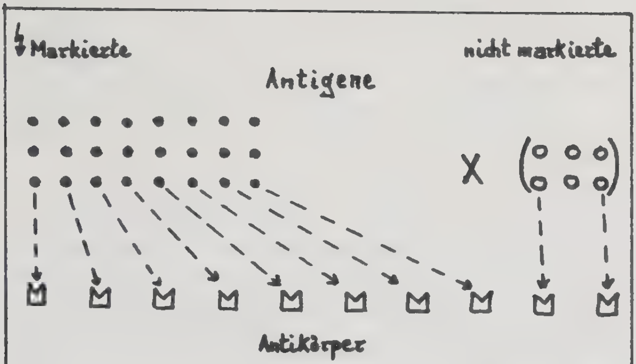
Verfahren der Vorzug gegeben. Es arbeitete wie bei Alexandris, Dekanski (20), Loraine und Brown (65) mit Kaolin-Aceton und gewährleistete nach Diczfalusy (21), Heinrichs und Eulefeld (43) gegenüber einer Methode, die unter anderem Aluminiumhydroxyd (Malburg und Goodman) (71) einsetzte, eine bessere Ausbeute.
Der von Loraine, Brown und Alexandris angegebenen Arbeitsmethode wurde sie vorgezogen, weil der Arbeitsaufwand geringer war, dabei jedoch eine bessere Reinigung erzielt wurde (123). So war eine zusätzliche Reinigung mit Tri-Calcium-Phosphat-Suspension wegen der mitgeschleppten inaktiven Ballastsubstanzen nicht erforderlich.
Auf eine genaue Darstellung des Extraktionsverfahrens nach Albert, auf die Schilderung der Versuchsanordnung und des - Ablaufes und die mannigfachen Schwierigkeiten bis zum Vorliegen des Trockenextraktes, dem Ausgangsmaterial für das biologische Testverfahren, kann, da inzwischen modernere und wirkungsvollere Methoden an seine Stelle getreten sind und hier auch Anwendung gefunden haben, verzichtet werden. Um der Genauigkeit willen und zum Verständnis der verschiedenen Arbeitsgänge war seine Erwähnung jedoch erforderlich, da die Ergebnisse mit herangezogen werden. Zur genaueren Orientierung wird auf die einschlägige Literatur (123, 43) verwiesen.

b.) Die radioimmunologische Analyse.

(vgl. Anmerkung S. 81)

Das schon an sich aufwendige und zeitraubende biologische Meßverfahren wird, wie wir oben sahen, durch die Notwendigkeit der vorbereitenden Reindarstellung zusätzlich

erschwert. Eine erhebliche Verbesserung brachte der in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewinnende radioimmunologische Bestimmungstest (31, 63,94). Er wurde nicht nur wegen der größeren Präzision und der extrem hohen Spezifität, sondern vor allem wegen seiner einfachen Handhabung für die Hormonbestimmungen zur Methode der Wahl, da er die quantitative Darstellung der zu bestimmenden Stoffe ohne besondere Abtrennungsverfahren und ohne Anreicherung auch in kleinsten Konzentrationen erlaubt. Diese moderne Analyse-Methode, erstmalig 196o von Yalow und Berson zur Insulinbestimmung angewandt, ermöglicht in der Endokrinologie als in vitro-Meßverfahren die quantitative Erfassung und Bestimmung der Peptide bzw. Proteo-Hormone, so auch der Fermente und Vitamine. Unter Ausnutzung ihrer Antigen-Eigenschaften und durch Anwendung bereits bekannter und radioaktiv markierter Antigene imponiert sie als eine Art Sättigungsanalyse. Es wird eine konstante Menge mit 125_J (Halbwertzeit = 6o Tage), (131_J oder Tritium) radioaktiv markierter Antigene mit im Tierversuch gewonnenen spezifischen Antikörpern, ebenfalls in konstanter Menge, zusammengebracht und in vitro eine Antigen-Antikörper-Reaktion herbeigeführt. Dabei wird die Antikörper-Konzentration so gering gehalten, daß nur etwa 5o % der radioaktiven Substanzen gebunden werden. Nach Zugabe unmarkierter Antigene, deren Menge bestimmt werden soll, wird die Inkubationszeit so bemessen, daß in der Bindung der konkurrierenden, aber kompetitiv unterschiedslos reagierenden markierten und nicht markierten Antigene an die spezifischen Antikörper ein Gleichgewicht eintreten kann (vgl. Tab. 19).



Tab.Nr. 19.

Die jetzt übrigbleibenden, also ungebundenen markierten oder nicht markierten Antigene werden anschließend von den an die Antikörper gekoppelten Antigenen getrennt. Dies geschieht z.B. durch deren Adsorption an eine Oberflächen-aktive Substanz wie Aktiv-Kohle, auf elektrophoretischem Wege bzw. durch Chromatoelektrophorese, durch Fällung des Antigen-Antikörper-Komplexes mittels spezifischer Antikörper oder seine unspezifische Fällung mit Ammonium-Sulfatlösung, Äthanol oder iso-Propanol. Ist die Menge der zu bestimmenden Hormone gering, werden mehr markierte Antigene an die Antikörper gebunden, die radioaktive Strahlung der Restsubstanz wird schwächer, die der Antikörper stärker. Ist das zugesetzte Hormon in größerer Konzentration vorhanden, so bleiben im kompetitiven Wettbewerb um die Bindung an die Antikörper mehr markierte Antigene zurück, die Strahlenintensität ändert sich entsprechend. Die bei Versuchsende (mittels Gammameter oder Szintillationsflüssigkeitszähler) gemessene

Radioaktivität ist also eine mathematische Funktion der zu bestimmenden Hormonkonzentration.
Der Versuch, diesen Vorgang mathematisch sichtbar darzustellen, ergäbe die folgende Formel :

$X = \text{↯}AG : \frac{\text{↯}AK}{AK}$, d.h. :

Bei konstant bleibender Menge der markierten Antigene und der Antikörper errechnen sich die zu bestimmenden nicht markierten Antigene (X) aus dem Verhältnis der radioaktiv markierten Antigene (↯ AG) zu dem Quotienten aus der radioaktiv (↯ AK) und der nicht radio - aktiv (AK) gewordenen Antigen-Antikörper-Konzentration.

In unserem Beispiel bedeutet das :
$X = 24 : \frac{8}{2}$, also X = 6.
Es können so mit Hilfe der radioimmunologischen Untersuchungsmethode die gesuchten Substanzen in kleinster Konzentration ermittelt werden.

D. Erörterung der errechneten Werte, Einordnung in den gesamthormonellen Haushalt,Vergleich mit dem weiblichen Ausscheidungsmodus und kritische Wertung im Hinblick auf das Involutions-Geschehen im Leben des Mannes.

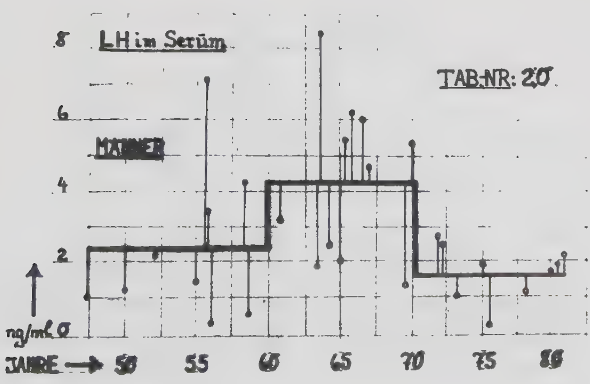
1. Statistische Auswertung und Erörterung der aufgestellten Untersuchungsreihen.

Die wissenschaftliche Forschung lebt von der methodischen Hinwendung zum Detail, im biologischen

Bereich aber zusätzlich von einer großen Anzahl an Einzeluntersuchungen. Das Mosaik der weitgestreuten individuellen Werte eines ausreichend großen Patienten-Kollektivs ermöglicht erst in der statistischen Zusammenfassung eine repräsentative Aussage. Sie bestätigt die Medizin als eine biologische und nicht mathematische Wissenschaft, die mit statistischen und nicht mit absoluten Werten argumentiert.
Um ein wirklichkeitsgetreues Ergebnis zu erzielen, muß also eine möglichst große Anzahl an Kontrollpersonen zur Verfügung stehen.

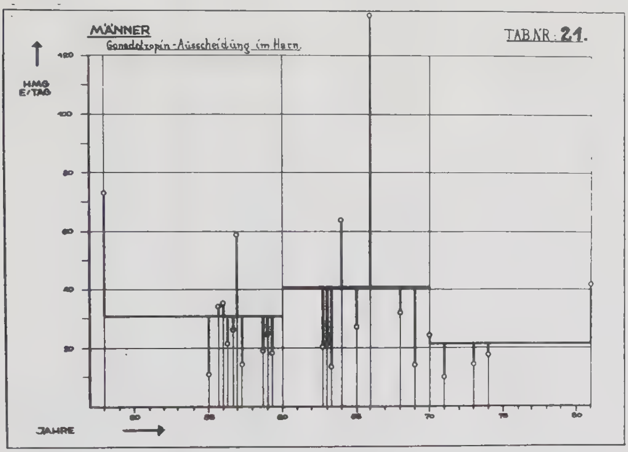
a.) Die Serumkonzentration der gonadotropen Fraktionen.

Bei der Auswertung unserer Zahlenreihe, die für die <u>LH-Fraktion</u> (Tab. 20) aus dem Blut-Serum von 29 männlichen Test-Personen gewonnen wurde, überrascht die evidente Übereinstimmung des Kurvenverlaufes mit dem bei der Untersuchung des 24-Stunden-Urins erarbeiteten Ergebnis (Tab. 21).



Die oberen Grenzwerte für die Gonadotropin-Ausscheidung während der Reifezeit des Mannes werden in der Literatur übereinstimmend mit etwa 1-2 ng/ml im Blutserum, mit etwa 2o HMG-E im 24-Stunden-Urin angegeben. Bereits zwischen dem

45. und 5o. Lebensjahr zeigen unsere nach Altersgruppen aufgeteilten Versuchspersonen statistisch einen Zuwachs der gonadotropen Ausscheidungsrate. Sie bleibt allerdings wenig oberhalb der Norm (Tab. 22). Der mittlere Serumwert für LH liegt zwischen dem 47. und 55. bzw. 59. Lebensjahr bei 2,41 ng/ml, für die Gesamtausscheidung (TGA) im 24-Stunden - Urin bei 3o,7 HMG-E und steigt erst anschließend bei allerdings beträchtlicher Streuung mit deutlicher Standardabweichung und hohem Variationskoeffizienten bis auf 4,3 ng/ml bzw. 4o,7 HMG-E an.



Er ist jetzt etwa doppelt so hoch wie der obere Grenzwert während der Reifezeit. Dieses Plateau wird ungefähr bis zum 7o. Lebensjahr gehalten, um dann unter den Anfangswert abzusinken. Es werden damit wieder Werte erreicht, die denen jugendlicher Probanden entsprechen. Der Mittelwert liegt jetzt bei 2,o2 ng/ml bzw. 21,4 HMG, also eben oberhalb der Norm.

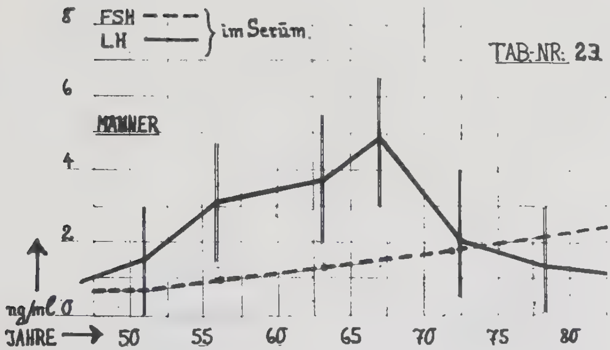
Tab: Nr.: 22.

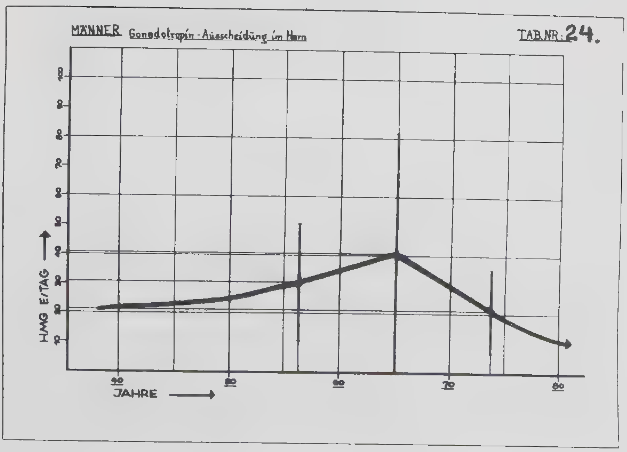
FSH- und LH-Konzentrationen im Serum von Männern zwischen 47 und 81 Jahren.

Alter	Nr.	Alter	FSH	LH	Mittelwerte in ng/ml FSH			LH		
	1	47 J.	0,93 ng/ml	1,00 ng/ml						
	2	50	0,26	1,20						
	3	52	0,27	2,20						
51	4	55	1,65	1,50	0,78			1,50		
	5	56	1,80	7,20						
	6	56	0,29	3,60						
	7	56	0,33	0,40						
	8	58	3,90	4,30						
56,8	9	58	0,24	0,30	1,31	1,02		3,16	2,41	
	10	61	1,33	3,10						
	11	63	1,58	1,90						
	12	63	1,26	8,50						
	13	64	1,50	2,60						
	14	65	0,93	2,00	1,32			3,62		
	15	65	1,23	5,50						
	16	66	1,80	6,20						
	17	67	1,26	6,00						
	18	67	1,28	4,70						
	19	69	0,75	1,40						
65,5	20	70	1,50	5,40	1,30	1,31		4,87	4,30	
	21	72	0,78	2,70						
	22	72	1,38	2,40						
	23	73	3,60	1,00						
	24	75	1,65	2,00	1,85			2,02		
	25	75	1,88	0,20						
	26	78	1,20	1,10						
	27	80	3,45	1,70						
	28	80	2,18	1,90						
76,2	29	81	2,10	2,40	2,16	2,02	1,46	1,46	1,74	2,91

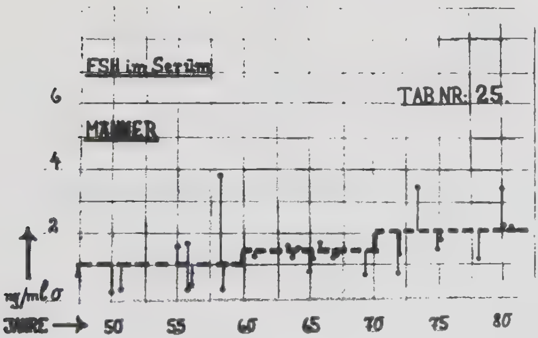
Da, wie die Androsteron-Raten (S.30 ff) zeigen, der Feed-back-Mechanismus gestört bleibt, kann aus diesem Abfall der LH-Fraktion nicht geschlossen werden, daß nun die periphere Hormonausschüttung wieder größer geworden sei. Dieses Phaenomen findet vielmehr ganz offensichtlich seine Erklärung in einem Funktionsabfall der infolge stärkerer Belastung reaktiv

veränderten Hypophyse, wie er auch (S. 28) bei Frauen beobachtet wird.
Auch unter Einbeziehung abnormer Grenzwerte zur Mitsteuerung des statistischen Resultates, die zunächst, um eine Verzerrung zu vermeiden, unberücksichtigt blieben - so z.B. des hohen Ausbrecherwertes eines 66-jährigen Probanden - wird die Kurve nur unwesentlich verändert.



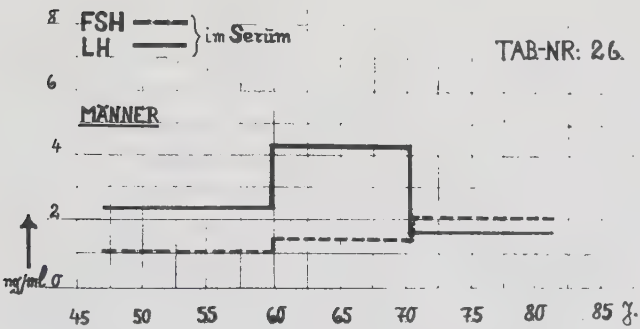


Werden die gemessenen Werte in kleineren Einzelgruppen zusammengefaßt, so beginnt (Tab. 23, 24) zwischen dem 45. und 5o. Lebensjahr ein kontinuierlicher Anstieg der Gonadotropine bis zu einem Gipfel bei etwa 65-67 Jahren. Von dort folgt ein allmählicher Abfall.
Die Übereinstimmung bzw. Parallelität der LH-Konzentration im Blut-Serum und der TGA-Kurve im 24-Stunden-Urin ist im sequentiellen Kurvenvergleich (Tab. 20 u. 21) evident. Dagegen zeigt das Diagramm der FSH-Werte (Tab.25) in deutlicher Abweichung einen fast linearen sanften Anstieg mit einem Durchschnittsergebnis von 1,46 und einem Maximum von 2,16 ng/ml, Zahlen, die die Normwerte kaum überschreiten.



Der ungleiche Verlauf beider Kurven (Tab. 26) wird auch besonders deutlich in Abb. 2o, er läßt auf den ersten Blick eine unterschiedliche Provenienz vermuten. Er erklärt sich jedoch aus der differenten Bedeutung bzw. Wirkungsweise der Gonadotropin-Fraktionen. Die LH-Fraktion

stimuliert die Leydig'schen Zellen zur Sekretion der männlichen Hormone, die statistische Kurve entspricht dem reziproken Bild der peripheren Testosteron-Ausscheidungsraten(44). Dagegen fördert FSH vor allem die Spermiogenese (Vgl. S. 12). Seine Werte-Skala gibt einen Hinweis auf die bis in's hohe Alter erhaltene und nur allmählich nachlassende exkretorische, das heißt spermiogenetische Aktivität und entspricht mit ihrer tendenziellen Form dem empirischen Bild.



Altersbedingte FSH- u. LH-Konzentrationen im Blutserum des Mannes.

b.) Das Plasma-Testosteron.

Neben den gonadotropen Polypeptiden hypophysären Ursprungs stehen im hormonellen Regelkreis die testiculären Steroide, also die Androgene bzw. ihr stärkster Vertreter, das Testosteron, im Blickpunkt des Interesses.

Die Plasmakonzentration der peripheren Sexualhormone steht im Sinne des Feed-back-Mechanismus zu den Ausscheidungsraten der Gonadotropine in einem umgekehrt proportionalen Verhältnis.
Nun ist die Menge des im Blut-Serum zirkulierenden Testosterons zu etwa 90 % an ein spezifisches Protein gebunden (19,81), 10 % sind frei verfügbar. Dieser Anteil ist, wie Arbeiten von Nieschlag et al. zeigen, bei gesunden Männern bis etwa zum 60. Lebensjahr relativ konstant, er allein ist bioaktiv und agiert als eine 2. Stellgröße im hormonellen Regelkreis als Gegenspieler der Gonadotropine.
Mit der mit zunehmendem Alter abnehmenden Gesamtkonzentration schwächt sich auch der freie bioaktive Anteil ab. Da aber gleichzeitig die Plasma-Bindungskapazität für Testosteron zunimmt (81,113), wird der bereits kleiner gewordene freie Anteil zusätzlich vermindert. Die inkretorische Aktivität im Alter läßt sich also einerseits an dem meßbaren Abfall der Gesamtkonzentration des Testosterons im Blutplasma ablesen, wird aber zusätzlich bestimmt durch die Verteilungskurve des freien und proteingebundenen Hormons (81, 41), vgl. S.32.
Einige Forscher (41, 113) äußerten wegen der Abnahme der metabolischen Testosteronrate im Alter Zweifel an der Vergleichbarkeit der Plasmawerte.
Sie sahen auch keine statistisch signifikante Abnahme des Testosteron-Levels ab der 6. Lebensdekade.
Allerdings wird z.B. von Harman et al. eingeräumt, daß ihre Daten mit Vorsicht interpretiert werden sollten, da nur Männer "mit guter Gesundheit" ausgesucht worden seien. Sparrow et al. (113) sehen den Grund für eine fehlende Korrelation mit den Ergebnissen anderer Forscher in der Auswahl aus

unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen, aus Altersheimen oder Krankenhäusern, von gesunden oder kranken Probanden.

Die hier vorgelegten Untersuchungen des Plasma-

Plasma-Testosteron bei Männern zwischen 19 und 80 Jahren. Tab.-Nr. 27.

Alter bis	Nr.	Alter	Testosteron ng/ml.	Mittelwerte ng/ml.
	1	19	11,6	
	2	21	8,8	
	3	24	11,2	
	4	25	3,22	
	5	26	7,0	
	6	28	7,0	
	7	31	1,8	
	8	33	4,0	
	9	38	5,6	
	10	40	4,28	
40	11	40	3,2	6,15
	12	41	3,12	
	13	42	10,4	
	14	42	3,32	
	15	44	3,2	
	16	45	3,72	
	17	47	7,6	
	18	48	6,8	
50	19	50	6,0	5,52

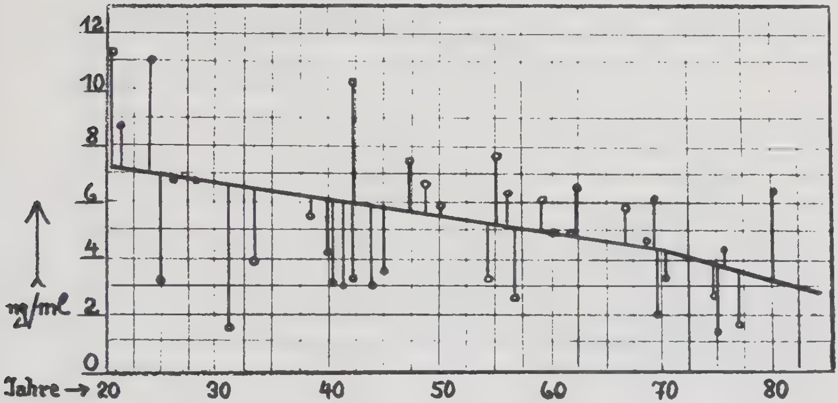
Alter bis	Nr.	Alter	Testosteron ng/ml	Mittelwerte ng/ml
	20	54	3,16	
	21	55	7,8	
	22	56	6,5	
	23	57	2,6	
	24	59	6,2	
60	25	60	5,0	5,21
	26	61	5,0	
	27	62	6,6	
	28	67	5,8	
	29	68	4,6	
	30	68	6,2	
	31	69	2,0	
70	32	69	3,32	4,79
	33	75	2,72	
	34	75	1,4	
	35	75	4,4	
	36	77	1,8	
80	37	80	6,4	3,34

Testosterons wurden an einer Kontrollgruppe (n = 37) zwischen 19 und 80 Jahren bei gleichzeitiger Bestimmung der FSH- und LH-Raten durchgeführt(27).

Die statistische Auswertung (Tab. 28) bestätigt die im Kapitel 8 (S. 30 ff), und dort besonders in Abschnitt b alio loco erarbeiteten Ergebnisse.

Der Plasmaspiegel nimmt nach dem 40. Lebensjahr zwar kontinuierlich, aber doch nur langsam ab und zeigt - bei allerdings sehr großer Streubreite- statistisch

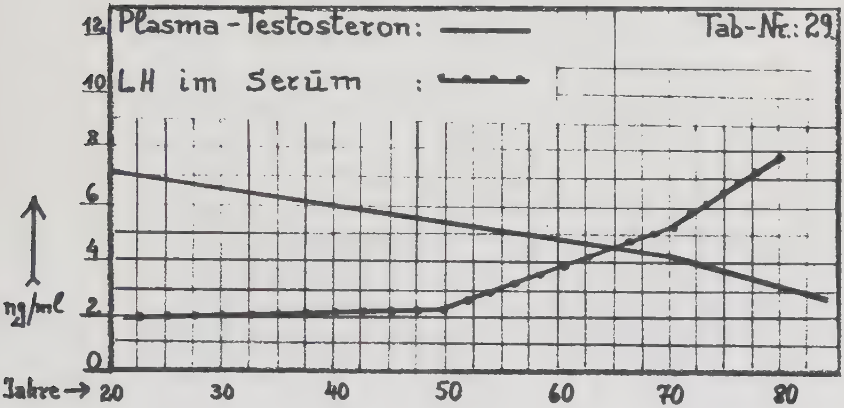
Plasma-Testosteron Tab-Nr.: 28.



erst ab der 6. Lebensdekade einen deutlicheren Abfall. In noch höherem Alter weist die Kurve der peripheren Sexual-Hormone dann einen immer stärkeren Trend nach unten auf.

Hier wird auch der Feed-back-Mechanismus, d. h. die gegenseitige Abhängigkeit der peripheren und zentralen inkretorischen Drüsen bestätigt. Die allmähliche Minderung der Testosteron-Ausschüttung und damit der Plasmakonzentration löst die überschießende Gonadotropin-Produktion aus und beweist das Testosteron als ein zweites Stellglied im gesamthormonellen Regelkreis.

Diesen Zusammenhang veranschaulicht die Tab. Nr. 29 . Die Untersuchungsreihen zeigen in vereinfachter Darstellung die gegensinnig pointierten Ausscheidungsmuster und vermitteln zeichnerisch

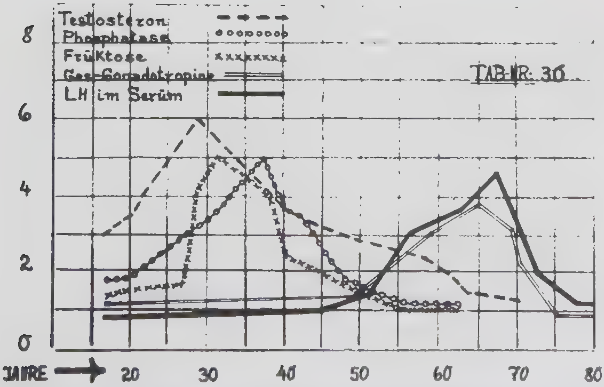


eine Darstellung des allmählichen Wechsels von der peripheren zur zentralen Kommandostelle. Es vollzieht sich eine Art Wachablösung der testiculären durch die gonadotropen Hormone. Der langsamen Abnahme der Androgene, deren inkretorischer Wirkungsgrad statistisch zwischen dem 55. und 60. Lebensjahr schließlich einen bestimmten Schwellenwert unterschreitet, entspricht von diesem Zeitpunkt an die Zunahme hypophysärer Aktivität.

2. Vergleichende Beurteilung aller Ergebnisse mittels synoptischer Darstellung.

Die in Tab. 30 sequentiell dargestellten Ausscheidungsmuster peripherer männlicher Sexual-Hormone, des Testosterons im Harn, der Phosphatase-Aktivität und der Fructose-Konzentration im Sperma ergeben in Überein-

stimmung mit dem Lipoid-Gehalt der Leydig-Zellen (Tab. 8) ein anschauliches Bild der hormonellen Vorgänge im männlichen Organismus. Die Synopse der verschiedenen statistischen Kurven läßt erkennen, daß im jugendlichen Alter die peripheren Sexual-Hormone entsprechend dem histologischen Bild der Gonaden mit einem Gipfel zwischen dem 3o. und 4o. Lebensjahr ihre größte Aktivität erreichen. Hierin stimmen alle Kurven überein. Von diesem Zeitpunkt an läßt sich bis zum 6o. oder 65. Lebensjahr ein allmählicher Abfall etwa bis auf 2o - 3o % der Gipfelwerte nachweisen, wobei die Null-Linie statistisch jedoch nie erreicht wird. Gleichzeitig wird etwa ab dem 45. Lebensjahr ein merkbarer Anstieg des Gonadotropinspiegels im Serum und der Ausscheidung im Urin erkennbar. Hier findet der Feed-back-Mechanismus, der Vorgang gegenseitiger Beeinflussung der peripheren und hypophysären Hormone seine Bestätigung.



Synopse der Serüm- ünd Harn-Hormon-konzentrationen ünd der Sperma-Phosphatase ünd -Früktose.

Nach der Kulmination der peripheren Ausscheidungsraten verursacht ihr Abfall eine vermehrte Produktion der Hirnanhangsdrüse. Die nachlassende Reaktion der Peripherie führt schließlich zu einem Überschuß-Syndrom,wie es aus dem Kurvenbild ersichtlich wird.
Der allmähliche Abfall der testiculären hormonellen Ausscheidungsrate etwa ab dem 4o. Lebensjahr wird also durch die ansteigende Konzentration der gonadotropen Hormone auch beim Mann bestätigt und nachweisbar.

3. Kritische Wertung der männlichen Gonadotropin-Ausscheidung in Relation zum weiblichen Klimakterium.

Das weibliche Klimakterium wird neben den oben (S. 29 f) geschilderten psychosomatischen Beschwerden besonders augenfällig durch die Menopause, das Sistieren des mensuellen Zyklus etwa mit dem 5o. Lebensjahr. Die Ovarien sind (55) " für maximal 3-5 Jahre nach der Menopause experimentell noch auf exogene Zufuhr hoher Dosen von Gonadotropinen stimulierbar,darnach erlischt die Ansprechbarkeit auf Gonadotropine vollkommen." Entsprechend erhöht sich deren Ausscheidungsrate. Die Tab. 31 über die Gesamt-Konzentration im Urin zeigt dies deutlich an Hand der errechneten Mittelwerte. Der Beginn des relativ steilen Anstiegs fällt zwischen das 45. und 5o. Lebensjahr. Bereits zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr wird ein sehr hoher Gipfel erreicht (Vgl.Tab. 7). Stellen wir daneben das von Wide et al. (Tab. 6) vorgelegte Diagramm, dann wird der rasche, fast abrupte Anstieg noch deutlicher, wobei die LH-Fraktion zwar einen

flacheren, beide jedoch einen parallelen Verlauf zeigen. Die eigenen Meßergebnisse (Vgl. Tab. 15,16) aus dem Serum von 32 Frauen zwischen 48 und 82 Jahren bestätigen diesen Kurvenverlauf, der eine rasche Steigerung der Gonadotropin-Ausscheidungsrate bis auf ein Vielfaches gegenüber der Reifezeit ausweist.

Tab.-Nr.: 31.

Gonadotropin-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin

bei Männern (nach eigenen Untersuchungen)

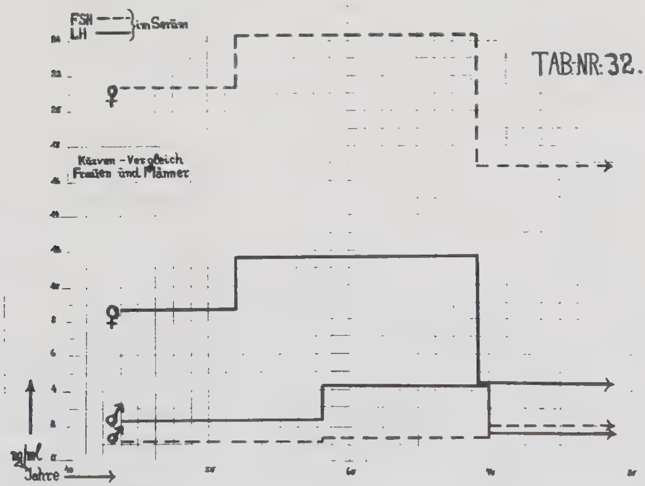
Alter	Nr.	Alter	IMG-E	Mittelwerte	
	29	48 J.	73,0		
	2	55	40,7		
	13	56	34,0		
	18	56	35,2		
	19	56	21,3		
	16	57	26,3		
	20	57	58,6		
	25	57	43,9		
	17	59	19,4		
	22	59	27,2		
54,3	26	59	18,1	30,7	
	6	63	20,2		
	11	63	21,2		
	21	63	43,5		
	8	64	63,5		
	24	65	27,2		
	7	66	134,0		
	12	68	31,6		
65,1	14	69	14,0	44,7	
	23	70	23,8		
	3	71	2,9		
	15	73	14,2		
	5	74	17,3		
73,8	1	81	41,8	21,4	32,1

bei Frauen (nach Apostolakis und Loraine).

Alter	Nr.	Alter	IMG-E	Mittelwerte	
	1	52 J.	61		
	4	52	72		
	14	52	117		
	6	53	71		
	9	53	108		
	5	54	57		
	15	55	72		
	8	56	47		
53,7	12	56	60	73,2	
	2	58	46		
	10	59	83		
	13	59	77		
	17	59	54		
	16	61	90		
	11	62	99		
60,1	7	63	120	81,3	
	18	77	78		
72	3	67	51	64,5	75,4

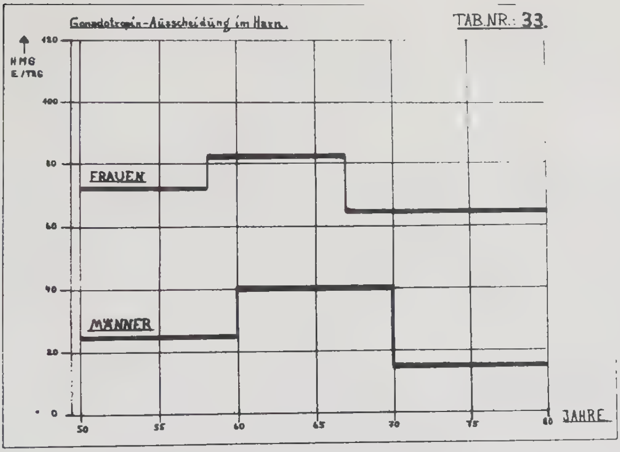
Die bei den männlichen Versuchspersonen (Tab.22, 31) ermittelten Werte wurden zu den weiblichen in Relation gesetzt und verglichen. Die Tab. 26 zeigt

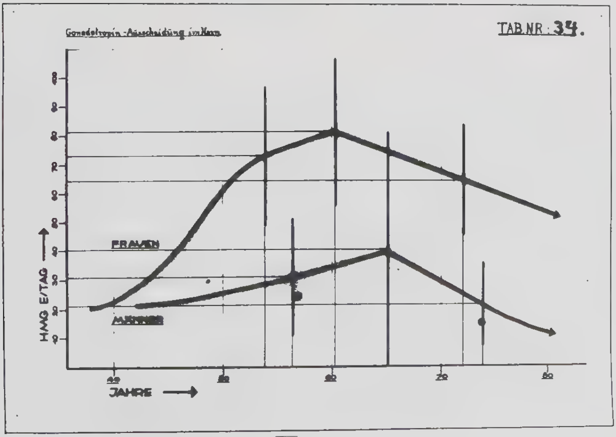
für die Serumwerte einen parallelen Verlauf der Kurven, wobei jedoch auffällt, daß das " männliche" Plateau deutlich tiefer liegt und fast bis in die oberen Grenzwerte der Reifezeit verschoben ist. Der Beginn der maximalen Aufwärtsbewegung ist außerdem etwas verspätet. Der gleiche Verlauf zeichnet sich auch in Tab. 33 für die Gesamtausscheidung im Urin ab, wobei die weibliche Kurve gegenüber der männlichen in der Amplitude 2-bis3-fach erhöhte Werte aufweist. Auch die durch eine Zusammenfassung des Patienten-Kollektivs in kleinere Gruppen modifizierte Tab.34 **zeigt** ein entsprechendes **Ergebnis.**



Die Gonadotropin-Ausscheidungskurven ergeben also bei Frauen und Männern im Involutionsalter in der statistischen Aufzeichnung zwar ein fast deckungsgleiches Bild, weisen jedoch einen erheblichen Niveau-Unterschied auf bei gleichzeitig etwas später einsetzendem Anstieg der maximalen männlichen Werte. Hinzu kommt der anders geartete

Verlauf der FSH-Kurve beim Mann mit ihrem nur geringen, fast linearen Anstieg.





Das bei der Frau durch die hohen hypophysären Hormonwerte charakterisierte Ausscheidungsmuster ist beim Mann also weniger deutlich. Der flachere Verlauf deutet auf eine geringere Aktivität der

Hirnanhangsdrüse hin bei nur allmählichem Abfall des testiculären Hormonspiegels, der den Schluß zuläßt, daß den Testes auch in diesem Alter noch eine bestimmte Reaktionsfähigkeit geblieben ist. Dem entsprechen auch die Angaben von E.Nieschlag (19), der im Leydigzell-Funktionstest bei Männern über 60 Jahren unter HCG immerhin noch einen Testosteron-Anstieg " etwa auf das 1,5-fache " bestätigt.
Der Involutionsvorgang verläuft langsamer, weniger auffällig und für den Mann auch weniger gravierend. Der flache Kurvenverlauf wenig oberhalb der maximalen Grenzwerte des geschlechtsreifen Alters führt dazu, daß bei der erheblichen Streubreite der Einzelergebnisse in vielen Fällen (vgl.Tb. 20, 21, 25) die niedrigeren Werte im Normbereich liegen. Dies deckt sich mit der Tatsache, daß die an der Tagesausscheidung gemessene periphere Hormonproduktionsrate mit zunehmendem Alter zwar kontinuierlich abnimmt, nicht aber die Null-Linie erreicht (S. 70)und offenbar auch noch bei älteren Männern erheblichen Tagesschwankungen unterliegen kann. Entsprechende Longitudinalstudien liegen nicht vor.
Auch von unseren männlichen Probanden war die oben aufgeführte psychosomatische Beschwerdeskala zu eruieren. Die Klagen wurden jedoch nicht mit solcher Regelmäßigkeit vorgebracht, die Gleichartigkeit der erhobenen Anamnesen hinsichtlich des Beschwerde-Komplexes war nicht so auffällig wie bei den Frauen. Es fehlt beim Mann außerdem ein so markantes Zeichen wie die Menopause, der Übergang von der Geschlechtsreife zum Alter ist praktisch stufenlos. Hinzu kommt, daß die spermiogenetische Aktivität entsprechend dem Verlauf der FSH-Kurve (Tab. 23) bis in's hohe Alter erhalten bleiben kann.
Die Untersuchungen ergeben, daß beim Mann die testiculäre Hormon-Konzentration nach dem 40.Lebensjahr abnimmt, jedoch weniger abrupt als bei der Frau und nicht bis zum Null-Wert. Entsprechend steigt die Gonadotropin-Ausscheidung allmählich und auch nur wenig über den oberen Normbereich an. Sie ist trotzdem ebenso wie bei der Frau ein Indikator für das Nachlassen der peripheren Hormon-Produktion. Gleichzeitig bleibt jedoch die

exkretorische Funktion - wenn auch abgeschwächt - erhalten.
Angesichts des klar beinhalteten weiblichen Klimakteriums sollte dieser Begriff bei der Beschreibung des androgenen Geschehens vermieden werden.
Die Altersinvolution des Mannes stellt sich statistisch dar als ein allmählicher physiologischer Alters-Abbau, der jedoch keinerlei markante Züge aufweist und im statistischen Mittel einen echten Leistungsknick vermissen läßt.

E. Zusammenfassung.

Ist es berechtigt, in Anlehnung an den gynaekologischen Sprachgebrauch von einem " Climacterium virile " zu sprechen ?
In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch unternommen, unter besonderer Berücksichtigung des Involutionsalters die Ausscheidungskurve im männlichen Sexual-Hormon-Haushalt darzustellen und mit dem Entwicklungsbild im Leben der Frau, in Sonderheit mit dem klimakterischen Geschehen zu vergleichen. Ziel der Untersuchungen ist festzustellen, ob auch beim Mann im höheren Lebensalter mit dem Nachlassen der peripheren sexualspezifischen Aktivität der Hormon-Blutspiegel ein der weiblichen Ausscheidungskurve vergleichbares Bild aufweist oder in welchen Punkten beide differieren.
Das Leben der Frau läßt sich aus biologischer Sicht in fünf Phasen einteilen, in Kindheit, Pubertät, Geschlechtsreife, Klimakterium und Senium. Dabei wird das Rückbildungsalter durch die in die

Anfangszeit des Klimakteriums fallende Menopause gekennzeichnet. Die Entwicklung des Mannes zeigt für die drei ersten Abschnitte einen parallelen Verlauf. Ein so markantes Zeichen wie die Menopause fehlt jedoch, eine sichtbare Abgrenzung zum Involutionsgeschehen ist nicht gegeben.
Um für den Mann ein charakteristisches Verlaufsmuster zu erhalten, wird die hormonelle Aktivität bestimmt, in Zahlenwerten festgehalten und graphisch dargestellt, die erarbeiteten Kurven werden dann zu weiblichen Ausscheidungsraten in Relation gesetzt.
Um vergleichbare Meßgrößen zu erhalten, werden wegen der anatomischen und physiologischen Gleichartigkeit des Hypothalamus und der Hypophyse die Konzentration der Gonadotropine im Blutserum und ihre Ausscheidung im Urin untersucht. Dabei wird davon ausgegangen, daß auf Grund des bekannten Rückkoppelungssystems zwischen Zentralorgan und peripheren Drüsen bei Nachlassen der sexualspezifischen Hormon-Produktion die Gonadotropine auf ein Vielfaches ihres Ausgangswertes ansteigen und als Parameter eine sichere Beurteilung des Involutionsgeschehens ermöglichen. Zur Verdeutlichung des Gesamtvorganges wird aber neben den Gonadotropin-Fraktionen als zweite Stellgröße des hormonellen Regelkreises auch das Plasmatestosteron bestimmt.
– Um den Zusammenhang zu wahren, werden zuvor in einem kurzen medizingeschichtlichen Überblick aus der vielfältigen Literatur einige Beispiele herausgegriffen, anhand derer die rasche Entwicklung der Wissenschaftsarbeit besonders der letzten 30 - 40 Jahre sichtbar wird. Durch die dort geschilderten Tierversuche und Ausfallserscheinungen bei bestimmten menschlichen Erkrankungen soll die Wirkungsweise der peripheren und hypophysären Sexual-Hormone deutlich gemacht werden.
Die wissenschaftliche Forschung wurde vornehmlich auf dem Gebiet der Gynaekologie vorangetrieben. Dabei wird überaus deutlich, wie sehr die endokrine Drüsenfunktion als Steuerungsmechanismus gerade

den Lebensweg der Frau bestimmt. Es zeigt sich, daß für die verschiedenen Lebensabschnitte typische Ausscheidungskurven ermittelt werden können. Der Regelkreis mit seinem Feed-back-Mechanismus führt bei Bestimmung der peripheren und hypophysären Hormone zu reziproken Kurvenbildern.
Der charakteristische excessive Verlauf der Ausscheidungskurve der Gonadotropine und ihrer Fraktionen im Involutionsalter der Frau ermöglicht dabei den direkten Vergleich mit entsprechenden Werten männlicher Probanden.
Ausführlich wird zunächst zu den Bestimmungsmethoden Stellung genommen. Einen breiten Raum nimmt dabei die Darstellung der immunologischen Verfahren, in Sonderheit der radioimmunologischen Arbeitsweise ein, die als in vitro-Meßverfahren neben einer großen Präcision durch eine extrem hohe Spezifität ausgezeichnet ist und als mathematische Funktion der zu bestimmenden Hormon-Konzentration durch ihre einfache Handhabung besticht. Dabei wird der Versuch gemacht, den immunologischen Vorgang zum besseren Verständnis in eine mathematische Formel zu zwingen.
Erwähnung findet auch die früher allgemein eingesetzte biologische Methode, da die Konzentration der Gesamt-Gonadotropine im 24-Stunden-Urin auf diese Weisebestimmt wurde. Dieses aufwendige Verfahren, das zusätzlich eine vorherige Befreiung des Urins von Ballaststoffen erfordert, führt, wie der sequentielle Kurvenvergleich mit den mittels RIA bestimmten Werten zeigt, ebenfalls zu überraschend genauen Ergebnissen.
An 122 Versuchspersonen werden nach klinischer Befunderhebung und Registrierung der Beschwerdeskala insgesamt 183 Einzeluntersuchungen durchgeführt.
Wie bereits erwähnt, ergibt die graphische Darstellung der aus dem 24-Stunden-Urin mittels biologischer Testmethode bestimmten TGA und der aus

dem Blutserum auf radioimmunologischem Wege erarbeiteten LH-Fraktion beim Mann fast deckungsgleiche Kurven.
Die dem Lebensalter entsprechenden Konzentrationen der peripheren männlichen Sexual-Hormone werden aus der Literatur zusammengetragen und zu einem Ausscheidungsmuster zusammengestellt. Zum Vergleich werden an einer zusätzlichen Kontrollgruppe Bestimmungen des Testosterons im Blutplasma durchgeführt und die erhaltenen Werte der FSH- und LH-Ausscheidung an die Seite gestellt.
In einer Synopse mit den Gonadotropin-Ausscheidungsraten wird die gesamthormonelle Situation zeichnerisch sichtbar gemacht. Deutlich vollzieht sich die allmähliche Ablösung der testiculären durch die hypophysären Hormone, eine Art graphische Darstellung des Involutionsvorganges.
Es folgt schließlich der Vergleich der weiblichen und männlichen Gonadotropin-Ausscheidungskurven. Sie zeigen einen parallelen Verlauf mit einem um das 50.Lebensjahr beginnenden relativ raschen Anstieg.
Sie weisen aber auch erhebliche Unterschiede auf. Die bei den klimakterischen Frauen gemessenen Werte liegen um ein Vielfaches höher als die der Männer im vergleichbaren Alter. Bei ähnlicher Streubreite besteht ein erheblicher Niveau-Unterschied, die männliche statistische Kurve ist flacher und übersteigt nur wenig die oberen Grenzwerte der Reifezeit. In deutlicher Abweichung von den weiblichen Meßwerten weist außerdem die FSH-Kurve beim Mann als Ausdruck der erhaltenen exkretorischen Funktion einen anders gearteten, fast linearen Verlauf mit nur geringer Steigungstendenz auf. Zusammenfassend wird festgestellt, daß infolge der Abnahme der testiculären Hormon-Konzentration nach dem 40.Lebensjahr die Gonadotropin-Ausscheidung, vergleichbar den weiblichen klimakterischen Werten, ansteigt. Sie ist also, wie bei der Frau, ein Indikator für das Nachlassen der peripheren Hormon-Produktion.

Die Umstellung geschieht beim Mann jedoch nur allmählich und nicht so excessiv wie bei der Frau. Entsprechend dem geringen Anstieg, der kaum über den Normbereich hinausgeht, sind die hieraus resultierenden Beschwerden nicht sehr gravierend. Der Übergang von der Reifezeit zum Alter ist fließend, stufenlos und praktisch ohne Leistungsknick. Dem entspricht, daß die spermiogenetische Aktivität bis ins hohe Alter erhalten bleiben kann.
Dem weiblichen Klimakterium mit seiner Absolutheit steht ein nur allmählich fortschreitender Kräfteabfall gegenüber, der Involutionsvorgang beim Mann entspricht dem physiologischen Altersabbau.

Dank

Mein Dank gilt Herrn Prof.Dr.med.Paul Weiser für die Überlassung des Themas und die Beratung bei der Auswahl der Literatur, Herrn Prof.Dr.med. Eberhard Nieschlag für die Annahme der Arbeit.

Ich danke Herrn Dr.med.Z.Zubrzycki für die Unterstützung bei der Durchführung der radioimmunologischen Untersuchungen.

Mein Dank gilt aber auch Frau Ingrid Dohmen und Frau Gertrud Krumm für ihre freundliche Hilfe bei der Niederschrift dieser Arbeit.

Anmerkung

Wegen der notwendigen Tierversuche erforderten die biologischen Nachweise einen besonders großen Aufwand. Sie wurden im Hormon-Labor der Universitätskliniken in Münster unter Anleitung von Prof.Dr.Weiser mittels Maus-Uterus-Test (vgl.S.55) erbracht.

Bei den für die Bestimmung der Gonadotropinfraktionen mittels immunologischer Testverfahren benötigten Substanzen handelte es sich um radioaktive Stoffe (vgl. S. 57). Die Untersuchungen wurden durchgeführt mit dem Radioimmunoassay-Kit (FSH- bzw. LH ^{125}J) von Amersham Buchler, und zwar unter Aufsicht und Anleitung von Dr. Zubrzycki in dessen Bonner Labor. Der Test-Kit enthielt 2μCi (Mikro-Curie) = 74 k Bq (kilo-Becquerel) Jod 125.
Für die Durchführung der Test's an den Patientenseren waren neben den Standards, mittels derer die Standardkurve ermittelt wurde, mit ^{125}J markiertes Serum und ein FSH- bzw. LH-Antikörper erforderlich. Hinzu kamen ein zweites Antikörperreagenz und Ammoniumsulfatlösung.
Alle Reagenzien waren genau geprüft; um Fehlerquellen weitgehend auszuschalten, sind die aus menschlichem Hypophysenextrakt gewonnenen Standards mehrfach geeicht.
Wie die Kontrolle der Kreuzaktivität zeigt, besitzt das Antiserum eine hohe Spezifität. Diese letztere Feststellung gewinnt angesichts der strukturellen Verwandschaft der untersuchten Stoffe an Bedeutung. Wie bereits auf S. 15 erwähnt, handelt es sich bei den Gonadotropinfraktionen um Glyko-Proteide. Ihre Antigen-Eigenschaften ermöglichen die quantitativen Bestimmungen mittels RIA. Es sind Eiweißkörper mit dem relativ hohen Kohlenhydratanteil von etwa 30 %. Sie bestehen aus einer α - und einer β -Kette, wobei sich die erstere aus 89, die letztere aus 115 Aminosäuren zusammensetzt. Die α -Ketten sind gleich strukturiert (131/1), und nur die β -Ketten und

die Kohlenhydratanteile weisen für beide spezifische Unterschiede auf (131/2).- Der Untersuchungsvorgang (132) erstreckte sich jeweils über 2 Tage.
Nach Lösung aller am 1. Tag notwendigen Reagenzien in doppelt destilliertem Wasser wurden die markierten Antiseren mittels Jonenaustauscher teilgereinigt.
Die Arbeitstemperatur betrug 15-30° C. Den mit der Standardlösung oder den zu untersuchenden Serumproben beschickten Teströhrchen wurden das mit ^{125}J markierte FSH- oder LH-Antiserum und der entsprechende Antikörper zugegeben,sie wurden bei Raumtemperatur bis zu 24 Stunden inkubiert. In dieser Zeit ist die kompetitive Anlagerung der Antiseren an die Antikörper beendet.
Am 2. Tag wurde nach Zugabe eines zweiten Antikörpers und von Ammoniumsulfat die Lösung zentrifugiert.
Durch das Ammoniumsulfat wurden eine raschere Fällung des Antiserum-Antikörper-Komplexes und eine bessere Trennung erreicht (130).
Die Radioaktivität des Praezipitates wurde gemessen und mit den Zählraten der Standards verglichen, die aus der vorher erstellten Standardkurve zu ersehen waren.
Die ständig mitlaufenden Kontrolluntersuchungen sicherten eine große Genauigkeit der Meßergebnisse.
Sie wurden zusätzlich statistisch bestätigt durch die Übereinstimmung mit den Befunden der eingangs genannten biologischen Untersuchungsreihen.

Literatur - Angabe

1. Albert, A.: Human urinary gonadotropin Recent. Progr. Hormon Res. XII (1956) 227.

2. Albert, A.: Preparation of a provisional standard for urinary gonadotropin of men.Proc. Mayo Clin. 31 (1956) b), 341 .

3. Albert, A.: Human pituitary gonadotropins. Springfield. 1961, Charles C. Thomas.

4. Albert, A.: Derner,Stellmacher,Leifermann, Barnum: Purification of pituitary gonadotropin from urine of eunuchs. I. Clin. endocrin 22 (1962) 996.

5. Albert, A.: Denner,Stellmacher,Leifermann,Barnum: Purification of pituitary gonadotropins from urine of postmenopausal women. I. Clin.Endocrin. 21 (1961 b) 126o.

6. Amatruda, J.M., Harman, S.M., Pourmotabbed,G., Lockwood, D.H.: Depressed plasma testosterone und fractional binding of testosterone in obese males. J. Clin. Endocrinol. Metab 47/268-1978.

7. Apostolakis,M. Voigt, KD. : Gonadotropine. Thieme Verl. Stuttgart 1965. 74 ff.

8. Apostolakis,M. J.A.Loraine: Renal clearance of pituitary gonadotropins in postmenopausal women. I. Clin. Endocrin 2o (196o a) 1437.

9. Aschheim,S.: Berliner gynok. Ges. Dez. 1928, angeg. C.Hamburger: Gonadotropins, Ciba Foundation Study Group 22, p. 4 (Churchill London 1965).

10. Banger, G. : Wahrscheinlichkeitsrechnung und mathematische Statistik, Salle Verlag, Heft 3, 1967.

11. Bargmann, W.: Das Zwischenhirn-Hypophysen-System. Springer Verlag, Berlin 1954.

12. Bettendorf,G.: Hypophysäres Human-Gonadotropin. Isolierung und Überprüfung der klin. Wirksamkeit. Habil-Schr. Hamburg 1961.

13. Bourrillon,R.: Got, R. et Mercy, R : Isolement et quelques characteristiques d' une gonadotrophine urinaire de menopause homogène à lélectrophorèse. Acta endocrin. Kbh. 35: 225 (196o)

14. Bradbury, Brown : Adsorption of urinary gonadotrophins on kaolin. Proc. Soc. exp. Biol. 71 (1949) 228.

15. Brown,P.S.: Urinary gonadotrophins in normal men. Acta endocr. (Kbh) 32 ; 1959 a), 272.

16. Buchholz, R.: Untersuchungen über die Beeinflussung der Gonadotropin-Ausscheidung beim Menschen durch Keimdrüsen-Hormone. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 19 (1959) , 851.

17. Butenandt, Tscherning : Über Androsteron, seine chem. Charakterisierung. Hoppe-Seylers. Z. physiol. Chem. 229 (1934) 185.

18. Cook, B. : Approaches To Automation And Data Processing For Radioimmunoassay, Act. Endokrin. (Kbh). Supp. 177 (1973) .

19. Deck, Klaus A. Geiger, W. Nieschlag, E. Lilienfeld-Toal Endokrinologie Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976 S. 10 ff (allgem. Endokrinologie) S.126 ff (Testis)

20. Dekanski, I. : Brit. I. Exper. Path. 3o, 272 (1949).

21. Diczfalusy, Heinrichs : Gonadotropine und ihre Best. Arch. Gyn. 187 (1956) 556.

22. Diepen, R. : Der Hypothalamus, Hdbuch d. mikr. Anat. d. Menschen. Hgs. Möllendorf und Bargmann. Spr. Verlag Berlin 1962.

23. Dörr u. Pirke : IX Acta Endocrinologica, Congress i. Oslo (1) 1968 .

24. Drescher,I. : Acta endocrin. (Copenh.) 15, 325, (1954).

25. Evans, H.M. and Long, I.A. :Anat. Res. 21: 62 (1921). Angeg. v. C. Hamburger: Gonadotropins, Ciba Foundation Study Group 22, p. 3 (Churchill, London 1965).

26. Ezrin, C. : Mongr., Clinical, Symposia. Vol. 15/3. (1963).

27. Faimann, C. and Ryan,R.I. : Serum follicle-stimulating and luteininzing hormone concentrations during the menstrual cycle as determined by radioimmunocassays. I. clin. Endocrin. 27 : 1711 (1967).

28. Fevold,H.L., Hisaw, F.L. and Leonard,S.L. : Gonad stimulating and luteinizing hormone of anterior lobe of hypophysis. Amer. J. Physiol. 1o9: 655 (1934).

29. Fluhmann,C.F. : Anterior pituitary hormone in blood of women with ovarian deficiency. I. amer. med. Ass. 93: 672 (1929).

30 Frick, J. : Darstellung einer Methode (Competitive Protein Binding) zur Bestimmung des Testosteronspiegels im Plasma und Studie über den Testosteronmetabolismus beim Mann über 60 Jahre. Urol. int. (Basel) 24 (1969),481.

31. Fuchs,Fritz et al. : (Organizing Committee) to the memory of Prof.E. Witschi. Gonadotropins, Wiley-Interscience, New York 1972. (Radioimmunoessay of Gonadotropins and Evidence of Specificity S. 361 ff). Sexual maturation (Gonadotropins in Relation to Sexual maturity) S. 487 ff.

32. Gauer,Kramer, Jung : Endokrinologie II. Physiologie des Menschen, Band 19. Urban und Schwarzenberg München-Wien-Baltimore 1977.

33. Goecke, H., Wirz : Die Wirkung des HVL auf das Ovarium Arch. Gyn. 144 (1931) 451.

34. Got,Bourrillon : Action des encymes sur la gonadotropine urinaire de menopause. Experientia (Basel (16 (196o d) 495.

35. Greep,R.O., van Dyke, H.B. and Chow, B.E. : Gonadotrophins of swine pituitary; various biological effects of purified thylakentrin (FSH) and pure metakentrin (ICSH) . Endocrin. 3o, 635 (1942).

36. Greep,Jones : Steroid control of pituitary function. Recent.Progr. Hormone Res.5 (195o) 197.

37. Greep, Chester : Recent.Progr. in Hormone Res.5, 197 (195o).

38. Greep, v. Dyke, Show : Proc. Soc. Exper. Biol. a. med. 46, 644 (1941).

39. Hornstein,O.P. : Spermatologische Diagnostik. Ver. deutsche Gesellschaft für innere Medizin 76 (197o).

40 Harman, SM, Danner RL, Roth, GS. : Testosterone secretion in the rat in response to chorionic gonadotropin: alterations with age. Endocrinology 1o2/54o. 1978.

41 Harman, S.M. and Tsitouras, P.D. : Reproductive Hormones in Aging Men. I. Measurement of Sex Steroids, Basal Luteinizing Hormone, and Leydig Cell Response to Human Chorionic Gonadotropin. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Copyright 198o by the Endocrine Society.

42. Hartley, M.U., Mc. Shan, N.H. and Ris, H. : Isolation of cytoplasmatic granules with gonadotropic activity, I. biophys. biochem. Cytol. 7/2o9 (196o).

43. Heinrichs, Eulenfeld : Untersuchungen über die Extraktion von hypophysärem Gonadotropin aus dem Urin. Act. endocr. Suppl. 53 (196o).

44. Hierholzer, K. und Neubert, D. : Endokrinologie I (aus Physiologie des Menschen, Band 18) , Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1977, S. 149 ff.

45. Igaraski, M. and Mc. Cann, S.M. : A new sensitive bio-assay for follicle-stimulating hormone (FSH). Endocrinology 74, 44o (1964).

46. Johnson, S.G. : A clinical routine-method for the quantitative determination of gonadotrophins in 24-hour urine samples. Normal values for men and women at all age groups from pre-puberty to senescence. Act. endocr. (31/1959) 2o9.

47. Kaiser, R. : Die geschlechtsspezifischen Hormone in den verschiedenen Lebensabschnitten der Frau. Antrittsvorlesung vom Nov. 1971. Rhein. Ärzteblatt Heft 22/1974. S. 738.

48. Keller, P.J. : Die Bestimmung hypophysärer Gonadotropine im Urin. Gynaecologia 156, 38o (1963).

49. Keller, P.J. : Studies on pituitary gonadotrophins in human plasma. I. Normal values in men and women of all ages. II. Follicle-stimulating and luteinizing hormone in male and female plasma. Acta. endocrin., Kbh 52 (1966).

50. Keller, P.J. : The renal clearance of follicle-stimulating and luteinizing hormone in postmenopausal women.
Acta.endocrin., Kbh: 255 (1966).

51. Keller, P.J. : Hypophysäre Gonadotropine.
Fortschritte der Geburtshilfe und Gynaekologie. Untersuchungen über Physiologie, Pathologie und medikamentöse Beeinflussung der FSH-und LH-Sekretion bei der Frau.
S. Karger,Basel,München,Paris, New York 1971

52. Keller, P.J. und Prader, A. : 16. Symp. Dtsch. Ges. Endokrin,Ulm 197o.

53. Kiessling,W. und Sylvester,W. : Untersuchungen über Fruktolyse und Fruktoseanstiege im spermienhaltigen und spermienfreien menschlichen Samenplasma (Beiträge zur Fertilität und Sterilität, Finkentscher, Band 5, 1o8 ff).
Enke, Stuttgart 1968.

54 Kley HK, Nieschlag, E., Bidlingmaier, F., Kruskemper HL 1974 : Possible age-dependent influence of estrogens on the binding of testosterone in plasma of adult men. Horm Metab Res 6:213.

55. Knörr, K., Beller,F.K. Lauritzen,Ch. : Lehrbuch der Gynaekologie.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1972.

56. Knorr, D. Butenandt, O., Bidlingmaier,F. : Physiologie und Pathologie der Pubertät der Mädchen.
Deutsches Ärzteblatt, Heft 11 vom 15.3.1979, S. 7o7 ff.

57 De Lacerda, L. Kowarski, A, Johanson AI, Athanasiou, RB, Migeon, CJ. : Integrated concentration and diurnal variation of plasma testosterone in normal male subjects.
I. Clin. Endocrinol Metab. 37/366. 1973.

58. Landau, R.L. und Loughead, R. : Seminal fructose concentration as an index of androgenic activity in man. J. clin. Endocrin 11 (1951), 1411 ff.

59. Lehnartz, E. : Einführung in die chem. Physiologie. Springer Verlag 1959, 267 ff, 253.

60. Li,Ch., Simpson, M.E. and Evans, H.M. : Interstitial cell stimulating hormone ; method of preparation and some physico-chemical studies. Endocrinology 27 : 8o3 (194o).

61. Li, C.H., Simpson, M.E. and Evans, H.M. : Isolation of pituitary follicle-stimulating hormone (FSH). Science 1o9: 445 (1949).

62. Li, C.H. : Purification of follicle-stimulating hormone from human pituitary gland. Proc. Soc. exp. Biol. 98, 839 (1958).

63. London, I. : Radioimmunoassay Present And Future Development Lyboratory Equipment Digest, May 1972.

64. Loraine, Bell : Hormone excretion during the normal menstrual cyclo. Lancet (1963) 134o.

65. Loraine, Brown : A method for the quantitative determination of gonadotrophins in the urine of non-pregnant human subjects. I. endocrin. 18 (1959) 77.

66 Lucas, W.M., Whitmore, W.F. jr and West, C.D. : Identification of testosterone in human spermatic vein blood. J. clin. Endocrin 17 - 465 (1957).

67. Lynch, K.N. Scott : Journal of Urology 64, 767 (195o).

68. Lyons, W.R. : Proc. Soc. Exper. Biol. a. med. 51, 3o8 (1942).

69 . Lyons, Page : Proc. Soc. Exper. Biol. a. med. 32, 1o49 (1935).

70 . Mann, T. und Parson, E. : Studies on the metabolisen of semea 6. effect of castration. Biochem. I. 46 (195o), 44o ff.

71 . Malburg und Goodman : I. Clin. Endocrin. a. Metabolism. 14, 666 (1954).

72 Mansfield, M.D., Somerville, J.F., Blacklock, N.J. : Plasma testorone in healthy men, study of nycterohemeral and daily variation using gas-liquid chromatography and radio-immunoassay. J. Steroid Biochem 5/665. 1974.

73 . v. Mayersbach, H. Aschoff, I. et al.: Biologische Rhythmen. Einflüsse auf individuelle Aktionen und Reaktionen. 12. Deidesheimer Gespräch, 22/23.4. 1978 Eiditio Cantor Aulendorf1979, S.46 ff und S 112 ff.

74 . Midgley, R.A. and Ran, J.S. : Radioimmunoassay of human chorionic gonadotropin (HCG) and human pituitary luteinizing hormone. Fed. Proc. 24 : 162 (1965).

75 . Midgley, R.A. : Radioimmunoassay for human follicle-stimulating hormone. I. clin. Endocrino 27: 295 (1967).

76 . Milbradt, R. : Die Hormonbehandlung des alternden Mannes. Sexualmedizin 8, Jahrgang 6/1979, S. 247-278.

77 Nieschlag, E. : Als Moderator: The male climacteric. Department of Experimental Endocrinology, Universitäts-Frauenklinik, Munich, West Germany.

78 Nieschlag, E., A.A.A.Ismail : Bestimmung der Tagesschwankungen des Plasma-Testosterons normaler Männer durch kompetitive Proteinbindung. Kln. Wschr. 48 (197o),53.

80 Nieschlag, E., D.L. Loriaux : Radioimmunoassay for plasma testosterone. Z. klin. Chem. 10 (1972), 164.

81 Nieschlag, E., Kley, H.K., Wiegelmann, W., Solbach, H.G. Krüskemper, H.L. : 1973 Lebensalter und endokrine Funktion der Testes des erwachsenen Mannes. Dtsch. Med. Wochenschr., 98, 1281.

82 Nieschlag, E., M. Rohr, H. Wombacher, C. Overzier : Leydig-Zell-Funktionstest. : Bestimmung von Plasmatestosteron durch kompetitive Proteinbindung vor und nach HCG-Belastung. Klin. Wschr. 49 (1971), 91.

83. Nillius, Sven Johan : On th Regulation of Gonadotrophin-Sekretion in Women. 1o ff.
Acta Universitatis Upsaliensis 1973.

84. Nikolowski, W. : Med. L.G. 4674 D 2o (1971).

85. Nowakowski,H. : Endokrinologie des alternden Menschen.
V. Symp. dtsch. Ges. Endokrinol. Springer, Heidelberg 1955.

86. Odell, W.D., Ross,G.T. and Rayford, P.L. : I. Clin. Invest. 46: 248, 1967.

87. Odell,W.D., Daughaday, W.H. : Principles of Competitive Protein Binding Assay, J.B. Lippincott Company 1972, Philadelphia ans Toronto.

88. Odell,W.D., Rayford,P.L., Ross, G.T. : Simplified Partially Automated Methods For Radioimmunoassay Of Human Thyroid-stimulating. Growth-Hormon, LH and FSH.
I. Clin. Endocrin. 28 (1967) 973 .

89. Paesi, Wijmans, de Jongh : FSH-concent of hypophysis as influenced by low concentration of oestrogen.
Acta endocrin. 8 (1951) 251.

90. Parlow, A.F. : A rapid bioassay method for luteinizing hormone and factors stimulating LH secretion. Fed. Proc. 17,4o2 (1958).

91 Pazzagli, M., Forti, G, Capellini, A, Serio, M. : Radioimmunassay of plasma dihydrotestosterone in normal and hypogonadal men.
Clin. Endocrinol (oxf.) 4/513 - 1975.

92 Pirke, K.M, Doerr, P. : Age related changes and interrelationships between plasma testosterone, estradiol and testosterone binding globulin in normal adult males.
Acta Endocrinol (Kbh) 74/729. 1973.

93 Pirke KM, Doerr P. : 1975 Age related changes in free plasma testosterone, dihydrotestosterone, and oestradiol. Acta Endocrinol (Kbh) 80:171.

94. Raith,L. : Einführung in die radioimmunologische Methode. I. Med. Klinik München. (Byk-Mallinc-Krodt) 1978.

95. Rein, H. : Physiol. d. Menschen, Einführung. Springer - Verlag. (1947) 276-280.

96. Ross, P. : Human follicle-stimulating hormone. Acta endocrin, Kbh, Suppl. 81:1, (1968).

97. Rosemberg, E., Smith, F., Dorfmann,R.J. : A precise method for the bioassay of urinary gonadotropin with a suggestion for a stable, easily available reference standard. Endocrinology 61/337 (1957).

98. Russfield, A.D. : Combined bioassay and histological study of 73 human hypophyses, Cancer 13/790 (1960).

99. Ryan, R.I. : I. Clin. Endocrinol. 22, 300 (1962) : The luteinizing hormone content of human pituitaries. Variations with sex and age.

100. Saxena, BB. Denver,H., Gandy, H.M. and Peterson, R.E. : Radioimmunoassay of human follicle-stimulating and luteinizing hormones in plasma. The Journal of. Clin. Endocrin and Metabolisme 28: 519-534 (1968).

101. Sawyer, C.H. : Control of secretion of gonadotropins ; in H.H. Cole Gonadotropins, p. 113 (Freeman, San Francisco 1964).

102. Schill, W.B. : Fructosebestimmung im Spermaplasma. Med. Klin. 71, 1031-1041 (1976).

103. Schirazi, A.K. : Radioimmunologische Hormonbestimmungen in Geburtshilfe und Gynaekologie. Dt. Ärzteblatt Heft 33 v. 15.8. 1974, S 2427 ff.

104. Schirren, C. : Fortschritte d. Med. 87, 916 (1969).

105. Schirren, C. : Praktische Andrologie. Hartmann Berlin 1971.

106 Schmidt, H. : Testosteronausscheidung bei männlichen Personen unter normalen und pathologischen Bedingungen.
Acta endocr. (Kbh.) Suppl 128 (1968).

107. Schmidt-Elmendorf , H. : Die Harnausscheidung von FSH , LH und gesamtgonadotroper Aktivität bei Frauen während des normalen menstruellen Zyklus.
Mittelrhein. Ges. Gynaek., Frankfurt 1965.

108 Schneider, G., Kirschner, M.A., Berkowitz, R., Ertel, H.H. : Increased estrogen production im obese men.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 48/633-1979.

109. Schuurs, A.H.W.M.: Estimation of LH in unconcentrates urine using a variation on the passive hemagglutination inhibition reaction.
Acta endocrin, Kbh, Suppl. 19,129 (1967).

110. Schütz,Caspers, Speckmann : Physiologie. 15. Auflage. Urban und Schwarzenberg. München-Wien-Baltimore 1978.
S. 167 ff, 19o f.

111. Simpson,Liand, Evans : Endocrinology 48, 37o, (1951).

112. Sobotta, J. : Atlas d. deskriptiven Anatomie d. Menschen, 3. Teil, Urb. und Schwarz.

113 Sparrow, D., : Bosse, R., Rowe, J.W. : The Influence of age, Alkohol Consumption and Body Build on Gonadal Function in Men.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Copyright 198o by the Endocrine Society.

114. Staemmler, H.J. : Die Steuerung der Ovarien.
Dtsch. Med. Wchr. 6o/1965, 2295.

115 Stearns, EL, Mac Donald, I.A, Kaufmann, B.J., Lucman, T.S, Winter, J.S, Faiman, C. : Declining testicular funktion with age, hormonal and clinical correlates.
Am I. Med. 57/761. 1974.

116. Steelmann, S.L. and Pohley,F.M. : Assay of the follicle-stimulating hormone based of the Augmentation with human chorionic gonadotrophin.
Endocrinology 53, 6o4 (1953).

117 Tsitouras, P.D., Martin, C.E., Harman, S.M.. : Relationship of testosterone to sexual activity in aged men. Clin. Res. 27/452-1979.

118. Ufer, J. : Hormon-Therapie in der Frauenheilkunde. W.de Gruyter, Berl. 1966.

119. Utiger, R.D., : Parker, M.L. and Daughaday, W.H. : Studies on human growth hormone. I.A. radioimmunoassay for human growth hormone. I. clin. Invest. 41: 1254 (1962).

120. Van Rees, G.P. : Influence of steroid sex hormones on the FSH release by rat hypophyses in vitro. Acta endocrin, Kbh. 36, 485 (1961).

121 Vermeulen, A., Rubens, R., Verdonck, L. : Testosterone secretion and metabolism in male senescence. J. clin. Endocrin. 34/73o-1972.

122. Weiser, P. : Zur immunologischen Best. hypophysärer Gonadotropine. Klin. Wschr. 42. (1964) 292.

123. Weiser, P. : Untersuchungen zur immunologischen Best. von Gonadotropinen. Habil-Schr. Münster 1966. 12 ff.

124. Wide, L., Gemzell, C. : Immunological determination of pituitary luteinzing hormone in the urine of fertile and postmeno- pausal women and adult men. Act. endocrin. 39 (1962) 539.

125. Wide, L. : An immunological method for the assay of human chorionic gonadotrophin. Acta endocrin, Kbh Suppl. 7o,41 (1962).

126. Wide,L., Nillius,S.J., Gemzell,C. and Ross, P. : Radioimmunosorbent Assay of Follicle-Stimulating Hormone and Luteinizing Hormone in Serum and Urine from men and women. Acta endocrinologica, Supplementum 174. Copenhagen, Upsala 1973.

127. Wiegelmann, W. : Wachstumshormon und Gonadotropine bei Erkrankungen des Hypothalamus-Hypophysensystems. Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1973 .

128 . Williams, R.H. : Textbook of Endocrinology 5 the Edition, W.B. Saunders, Comp. Philadelphia, London Toronto 1974.

129 . Zondek, B. and Aschheim, S. : Das Hormon des Hypophysenvorderlappens, Testobjekt zum Nachweis des Hormons. Dtsch. med. Wchr. 52: 343 (1926).

130 . Martin, M.J. and Landon, J. : The use of ammonium sulphate and dextran together with second antibody at the separation stage in radioimmunoassay. Heyden and Son, London 1975.

131 . Shome, B. and Parlow, A.F. : 1.) Human follicle stimulating hormone : First proposal for the aminoacid sequence of the - subunit and first demonstrations of its identity with the - subunit of human luteinizing hormone.
2.) Human follicle stimulating hormone: First proposal for the aminoacid sequence of the hormone-specific, - subunit. J. Clin. Endocr. Metab. 1974.

132 . Arbeitsanleitung für RIA - Kit der Fa. Amersham-Buchler GmbH / Braunschweig/Frankfurt/Düsseldorf/W.-Berlin/München von 1979.

133. Krause, W., Rothauge, C.-F. et al. Andrologie. Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane Ferdinand Enke Verlag -Stuttgart 1981-.

L E B E N S L A U F

Als viertes Kind des Kaufmanns August Schmidt und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Ginsberg wurde ich am 27. April 1913 in Köln/Rh. geboren.
Nach meiner Volksschulzeit besuchte ich das humanistische Kaiser Wilhelm-Gymnasium in Köln, wo ich mit dem Abitur die Hochschulreife erlangte.
Nach dem Theologie-Studium an den Universitäten Bonn und Tübingen und dem abschließenden Staatsexamen in Düsseldorf begann ich nach dem Krieg an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster mit dem Studium der Human-Medizin.
Nach 11 Semestern bestand ich im September 1954 an derselben Universität die Ärztliche Prüfung.
Als Arzt war ich an mehreren Krankenhäusern tätig, und zwar die meisten Jahre in einer inneren, außerdem in einer chirurgischen, einige Zeit auch in einer Röntgen-Abteilung.

Mönchengladbach, 03.05.1982 Karl Schmidt